

ANNEE 1956

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)

722

par

Ayoob, Goolam, Mahommed A T C H I A

Né le 3 Juillet 1925 à PORT-LOUIS (Ile Maurice)

*

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 JUIN 1956

--:-

C O E X I S T E N C E

DU DIABETE SUCRE ET DE LA MALADIE D'ADDISON

*

A propos d'une observation

=

Président de Thèse : Monsieur le Professeur BINET,
Doyen de la Faculté.

UNIVERSITE DE PARIS - FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1956

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(diplôme d'Etat)

par

Ayoob, Goolam, Mahommed A T C H I A

Né le 3 Juillet 1925 à PORT-LOUIS (Ile Maurice)

*

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 JUIN 1956

-:-

C O E X I S T E N C E

DU DIABETE SUCRE ET DE LA MALADIE D'ADDISON

*

A propos d'une observation

=

Président de Thèse : Monsieur le Professeur BINET,
Doyen de la Faculté.

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNEI - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER
Anatomie Pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports)	CHAILLEY-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Carcinologie	N ...
Chimie médicale	JAYLE
(Hôtel-Dieu	BROCC
Cliniques chirurgicales) Broussais	de GAUDART d'ALLAINES
(Salpêtrière	MOULONGUET
(Cochin	QUENU
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de cardiologie	MOUQUIN
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enfants	DEBRE
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition)	BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO

.../...



	MM.
	BARIETY
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu	J. BESANÇON
(Bichat	MOREAU
(Cochin	de GENNES
(Broussais	
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT
(Tarnier	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales) Baudelocque	LACOMME
(Port-Royal	VARANGOT
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique physio-pathologique des problèmes)	RICHET
alimentaires)	
(chaire à titre personnel)	
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE
Clinique urologique	FEY
Embriologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA
Hygiène et médecine préventive	JOANNON
Médecine du travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE
Pathologie humorale et Immunologie expérimentale	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	MARIE J.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD
Physiologie	BINET
Physico-chimie médicale	DOGNON
(Chaire à titre personnel)	
Physique médicale	STROHL
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL) DEBEYRE (DELMAS (Pr. s/ch.)) OLIVIER
Anatomie pathologique	(GAUCHIER-VILLARS) (Melle P. - Pr. s/ch.) (BUSSER) GOUYGOU
Bactériologie	(CHRISTOL) NEVOT
Biochimie médicale	(ETTORI) POLONOVSKI
Biologie médicale	BOURLIERE
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT
Embriologie	TUCHMANN
Histologie	(BULLIARD) COUJARD
Hydrologie	CORNET
Hygiène	(BOYER) DEPARIS (Pr. s/ch.)
Maladies Infectieuses	BASTIN
Médecine légale et du travail	(DEROBERT (Pr. s/ch.)) GAULTIER (HADENGUE
Neurochirurgie	DAVID
Neurologie	LHERMITTE
	(GRASSET) LE LORIER (LEPAGE
Obstétrique	) MERGER (MORIN) RAVINA (ROBEY
	(BREGEAT) DESVIGNES
Ophtalmologie	JUDET
Orthopédie	(N...
Oto-rhino-laryngologie	) AUBRY (MADURO
Parasitologie	BRUMPT

.../...

	MM.
Parasitologie coloniale	CHABAUD
	(ABOULKER
	) BARCAT
	(BAUMANN
	) CAUCHOIX
	(DUBOST
	) FAUREL
	(FLABEAU
Pathologie chirurgicale	) GERMAIN
	(GOSSET
	) LAURENCE
	(LORTAT-JACOB
	) MATHEY
	(OLIVIER (Cl.)
	) POILLEUX
	(THOMERET
	) VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J.)
	) MAURICE
	(BOUVIER
	) BOUDIN
	(BRICAIRE
	) BRISSAUD
	(CASTAIGNE
	) CONTE
	(DEROT
	) DOMART
	(LAMOTTE
Pathologie médicale	) LAROCHE
	(MACREZ
	) MILLIEZ
	(PEQUIGNOT
	) PERRAULT
	(RAMBERT
	) ROYER
	(THIEFFRY
	) TURIAF
	(WOLFRAMM
Pédiatrie	(JOSEPH
	) POLONOVSKI (Cl.)
	(MOZZICONACCI
Pharmacologie	(LEVY (Melle - Pr. s/ch.)
	) CHEYMOL (Pr. s/ch.)
Physiologie	(BARGETON
	) DEJOURS
	(PARROT

	MM.
Physique médicale	(DJOURNO (Pr. s/ch.)) GOUGEROT
Pneumo-phtisiologie	KREIS
Psychiâtrie	(BARUK) PICHOT
Psychiâtrie infantile	MICHAUX
Rhumatologie	DELBARRE
Stomatologie	(CERNEA) CHAPUT (Mme)
Thérapeutique	CHASSAGNE
Urologie	KUSS

*

III - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

(pour le service des examens)

GATELLIER (Clinique chirurgicale) - LE LORIER V. (Obstétrique) -
VAUDESCAL (Obstétrique).

*

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A titre permanent MM.

	(AMELINE) HUGUIER (LEGER) PADOVANI (ROUX) RUDLER (SICARD) BROUET) DREYFUS (FAUVERT) HAGUENAU (HAMBURGER) KOURILSKY (MARCHAL) ECALLE) MAYER (OFFRET) RENARD COUVELAIRE
Clinique chirurgicale	
Clinique médicale	
Clinique obstétricale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	

*

.../...

Secrétaire Général de la Faculté M. MOREL
Secrétaire Melle CHAINTREUIL

*

Bibliothécaire en Chef	Dr. HAHN
Conservateur	Melle GOICHON

	(Melles	DUMAITRE
Bibliothécaires	)	LE NOIR
	(	METIN
	)	QUIEVREUX

✱
✱ ✱

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

— • —

A mon Père,

A ma Mère,

à qui je dois tout.

A ma Femme,

A ma Fille,

en témoignage de mon affection.

Aux Miens,

A mes Amis.

*

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur B I N E T,

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris,
Professeur de la Chaire de Physiologie,
Membre de l'Institut,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Grand' Croix de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse,

En hommage de respectueuse reconnaissance.

*

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Fred S I G U I E R,

Médecin des Hôpitaux,

Qui nous a inspiré ce travail.

Son enseignement nous a été fort précieux,

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

*

A Monsieur le Professeur Agrégé

Gilbert D R E Y F U S,

Qui nous a accueillis dans son Service.

En témoignage de gratitude.

*

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

A mes Maîtres des Hôpitaux de la Région de Paris,

A Monsieur le Docteur Hubert C H I M E N E S,
Chef de Clinique à la Faculté,

Qui nous a beaucoup aidé dans l'élaboration
de ce travail.

En témoignage de reconnaissance.

*

- I N M E M O R I A M -



A mes Oncles M. et A. N A Z R O O,

A E. N A Z R O O,

A J. C H A U V I E R E.

*

COEXISTENCE
DU DIABETE SUCRE ET DE LA MALADIE D' ADDISON



A propos d'une observation



AVANT-PROPOS

Nous venons d'avoir la bonne fortune de suivre, dans le service de Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS et de Monsieur le Docteur F. SIGUIER, un cas d'association morbide assez inattendu et semble-t-il, assez rarement observé : une maladie d'Addison typique coexistant avec un diabète sucré.

Assez inattendu : car le syndrome humoral Addisonien est dominé par une hypoglycémie qui rend assez paradoxale sa coexistence avec l'hyperglycémie diabétique.

Assez rare : car notre attention étant attirée vers cette coexistence, nous avons entrepris des recherches bibliographiques, portant sur la littérature médicale mondiale de près d'un siècle. Addison décrivait en 1855 l'insuffisance surrénalienne chronique qui porte son nom - et qui nous ont fourni cinquante deux cas publiés, auxquels nous ajoutons celui qui fait l'objet de notre travail.

Les faits rapportés dans ces observations ne sont d'ailleurs pas toujours superposables. Ou bien il s'agit d'un diabétique chez qui l'on découvre une maladie d'Addison, ou bien, inversement, et aussi plus exceptionnellement encore, c'est un diabète qui s'installe chez un addisonien avéré.

Le problème de la coexistence, chez un même malade d'un diabète sucré et d'une maladie d'Addison, nous paraît offrir un double intérêt :

- l'un est théorique, dogmatique; il pose, en effet, d'intéressantes hypothèses pathogéniques, car il serait intéressant de préciser si les deux affections évoluent conjointement mais par l'effet d'une coïncidence, ou si elles procèdent l'une de l'autre, ou reconnaissent une origine commune. Disons tout de suite que cette association morbide nous paraît davantage une coïncidence fortuite que le résultat d'une relation de cause à effet ;

- l'autre est pratique ; la maladie d'Addison est une affection grave, dont cependant la guérison possible a été envisagée ces dernières années. Le diabète, par ailleurs, s'il est susceptible d'une bonne équilibration se rapprochant plus ou moins de la guérison, depuis l'ère insulinothérapique pose lui aussi encore bien des problèmes thérapeutiques. La sommation de deux affections graves ne risque-t-elle pas de comporter un très sombre pronostic ? Nous verrons que, avec un traitement correct, il est possible de maintenir ces malades doublement atteints dans un état général satisfaisant, et de leur assurer une survie prolongée.

Pour faire, de la question de l'association Addison-diabète sucré, un exposé aussi complet que possible, nous avons adopté le plan de travail suivant :

Après l'exposé de l'observation recueillie dans le service de Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS, nous résumerons les cinquante deux cas antérieurement publiés dans la littérature médicale mondiale depuis l'observation princeps de OGLE en 1866.

Nous envisagerons alors l'association hypopituitarisme et diabète, qui comporte une insuffisance surrénalienne secondaire.

Dans une étude clinique, nous chercherons à préciser les modalités d'apparition des symptômes d'Addison et de diabète, leur chronologie, leurs aspects particuliers, cliniques et biologiques.

Ces éléments nous permettront d'envisager le diagnostic, l'évolution et le pronostic de l'association morbide étudiée; nous tenterons alors une explication physiopathologique des faits observés, pour terminer par une esquisse thérapeutique, les deux affections devant être traitées classiquement chacune pour son propre compte, mais sans oublier que nous nous trouvons devant un malade très fragilisé par cette double et contraire atteinte, et chez qui l'équilibre est encore plus difficile à obtenir et à conserver que chez un Addisonien pur, ou un diabétique pur.

*
* *

Avant d'entrer dans le vif de notre sujet, qu'il nous soit permis d'exprimer ici nos sentiments de gratitude à nos Maîtres, Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS, Monsieur le Docteur Fred SIGUIER, grâce à qui nous avons pu mener à bien ce travail. Conseils éclairés, mais aussi amicaux, encouragements, confiance, tel a été l'accueil de la France à un de ses fils lointains. Séparée par des milliers de kilomètres et aussi par des frontières de la patrie lointaine, l'île Maurice - l'ancienne île de France - conserve la culture et les traditions françaises comme si elle appartenait toujours à la communauté française. C'est pourquoi nous n'avons pas été surpris de trouver ici une atmosphère aussi complètement en harmonie avec nos propres tendances, et de recevoir l'accueil auquel a droit tout fils rentrant - provisoirement, hélas! - au foyer paternel.

Nous avons contracté une nouvelle dette envers la France, sous la forme de notre culture médicale; nous nous en acquitterons en faisant rayonner la médecine française, dans toute la mesure de nos forces, les yeux fixés sur les beaux exemples que nous avons eus au cours de nos études médicales ...

*
* *

- II -

OBSERVATION



M. Louis V... , 53 ans, linotypiste, est hospitalisé le 26 Juin 1954 dans le service de Monsieur le Professeur agrégé GILBERT-DREYFUS, à la Pitié, pour que soit mis au point le traitement d'une maladie d'Addison diagnostiquée dix neuf mois auparavant.

Pendant les vacances de l'été 1952, le malade note un " hâle solaire " particulièrement accentué et qui persiste encore au début de l'hiver. L'installation progressive d'une asthénie finit par l'inquiéter, et le décide à consulter en décembre 1952.

Le diagnostic est à ce moment évident, et le malade est soumis à injections de cortine. L'effet de la thérapeutique est, au début, probant, et le malade s'estime guéri, bien que n'ayant pas retrouvé son teint primitif.

En février 1953 cependant, à la suite d'une intoxication alimentaire, selon les déclarations du malade, s'installent des troubles gastro-intestinaux avec vomissements, douleurs abdominales et lipothymies. Les troubles persistent, l'asthénie s'accroît, obligeant le malade à interrompre tout travail.

Mais ce n'est qu'en juin 1954 qu'il se décide à se faire hospitaliser.

A l'examen :

- la mélanodermie frappe d'emblée, brun foncé au visage où elle réalise une teinte uniforme, mais touchant également les autres parties du corps. Outre le visage, en effet, la mélanodermie atteint son maximum :

- à la face dorsale des mains et des pieds;

- au niveau des nombreuses cicatrices dont le malade est porteur, coude gauche, fosse lombaire droite, fosse iliaque gauche, au niveau des plis de flexion, aines, surtout au niveau des régions irritées en permanence, ceinture, cou. Mais les paumes - sauf les plis de flexion - les plantes, les paupières sont respectées.

Il n'y a ni prurit, ni autre modification des téguments.

Les muqueuses sont atteintes, et l'on note des taches ardoisées au niveau du palais et des gencives surtout de même, les muqueuses génitales, les ongles, sont modérément touchés.

L'asthénie existe. Mais c'est une fatigabilité à l'effort prolongé, et l'examen montre un épuisement très lent et très progressif aux épreuves dynamométriques.

La force musculaire est assez bien conservée.

Il n'existe ni paralysie, ni hypotonie, ni troubles des réflexes, qui sont normaux. Il n'existe pas non plus d'asthénie psychique.

La tension artérielle est à 11-7, et le malade ne présente aucun trouble digestif, ni vomissements, ni diarrhée. L'amaigrissement atteint 10 kg.

Les antécédents du malade sont chargés.

En effet, en 1923, une tuberculose épididymotesticulaire a entraîné une orchi-épididymectomie droite.

En 1923 également, amputation du membre inférieur gauche au tiers supérieur de la cuisse, pour tumeur blanche du genou.

En 1924, tumeur blanche du coude gauche.

En 1925, mal de Pott dorso-lombaire.

En 1947, hématurie et cystite, tuberculose rénale droite néphrectomisée.

Il n'y a pas de tuberculose pulmonaire.

L'examen des urines, le 26 juin 1953, révèle un élément inattendu : une glycosurie avec corps cétoniques. La glycémie correspondante s'élève à 2 g.22 o/oo.

Le malade est mis à un régime comportant 120 g. de glucides, pendant que se poursuit le bilan humoral. Le test de Robinson provoque une intoxication hydrique, interrompant ainsi l'étude humorale et la mise en oeuvre de la corticothérapie.

Avant le début de tout traitement, les résultats suivants avaient été obtenus :

- natrémie 3 g.38 p. I.000
- kaliémie 0 g.22 p. I.000
- chlore globulaire 2 g.06 p. I.000 R.EP /0,6
- chlore plasmatique 3 g.41
- élimination urinaire des 17 cétostéroïdes : 1,1 mg/24 h.

Test de Robinson :

- volume des urines nocturnes : 330 cm³
- volume des échantillons diurnes : 60, 45, 55, 20.
- Urée sanguine 0 g.65 p. I.000
- Cl Na sanguin 5 g.37 p. I.000
- Cl Na urinaire 6 g.23 p. I.000
- A $\bar{7}$ 3 , .5

Protides sériques totaux 76 g.5 %

- albumine 47 , 5
- globuline 29
- rapport A/G 1,63

Numération globulaire 4.500.000 globules rouges
7.500 leucocytes dont :
50 % neutro
6 % éosino
37 % lympho
6 % monocytes

La première épreuve d'hyperglycémie provoquée, faite le 3 juillet 1954, fut pratiquée alors que le malade avait déjà reçu 20 mg. d'hydrocortisone. Les épreuves répétées en cours d'évolution donnèrent à chaque fois un tracé diabétique (Tableau I).

L'effet de la corticothérapie est spectaculaire : l'état général s'améliore rapidement, et le malade reprend des forces. Finalement, après des essais, tant avec la cortisone qu'avec l'hydrocortisone, le malade quitte le service pour reprendre son travail avec un traitement composé de :

- 10 mg. par jour d'hydrocortisone,
- 25 mg., toutes les trois semaines, de triméthylacétate de désoxycorticostérone cristallisée et un régime de 160 g. de glucides par jour.

Le 27 septembre 1954, soit un mois après sa sortie, l'étude du cycle glycémique donne les résultats suivants :

- 8 heures : I g. 33 c/oo
- 12 heures : I g. 27
- 16 heures : 2 g. II
- 20 heures : I g. 63

TABLEAU I

Temps	3.VII.54 (a)	23.VII.54 (b)	4.VIII.54 (c)	25.VIII.54 (d)	4.IX.54 (e)
0	I.72	I.25	I.2I	I.2I	I.35
0 h.30	2	2.40	I.8I	2.25	2.60
I heure	2.95	2.30	I.72	2.80	2.86
2 heures	2.95	2.30	I.76	2.49	2.60
3 heures	2.28	2.04	I.35	2.I5	I.80

- a) - Après 20 mg. d'hydrocortisone
- b) - Après 310 mg. d'hydrocortisone en 15 jours et
25 mg. de Trimethyl-DOCA 7 jours avant.
- c) - Après 220 mg. de cortisone en 10 jours.
- d) - Après 750 mg. de cortisone en 31 jours et
25 mg. de Trimethyl-DOCA 18 jours avant.
- e) - Après 110 mg. d'hydrocortisone en 11 jours.

*
* *

- III -

LES OBSERVATIONS PUBLIEES

✱

En 1855, ADDISON décrivait pour la première fois l'insuffisance surrénalienne chronique qui devait devenir la maladie d'Addison.

Onze ans plus tard, une association de diabète-Addison était déjà signalée.

I - Cas de OGLE - 1866 - Il s'agissait d'un diabétique tuberculeux pulmonaire âgé de 45 ans. A l'autopsie, on constata une atteinte caséuse des deux surrénales.

2 - Cas de WEST - 1890 - Un diabétique de 55 ans présente de l'asthénie, de la pigmentation. Il meurt dans un syndrome cholériforme. A l'autopsie, les surrénales sont transformées en amas fibreux; aucune cellule glandulaire n'apparaît à la coupe.

3 - Cas de RABE - 1900 - Un diabétique présente depuis une durée de trois ans un cortège de troubles constitué par de l'amaigrissement, de l'asthénie, une polyurie, une mélanodermie, un gros foie, une glycosurie abondante. Mort dans le coma. A l'autopsie, les surrénales sont augmentées de volume; elles affectent à la coupe l'aspect d'un foyer tuberculeux au stade de la crudité. A l'examen microscopique, on trouve quelques travées de cellules normales, libres ou incluses dans les alvéoles. La recherche du B.K. est positive. Le pancréas est le siège d'une sclérose et d'une infiltration généralisées. Le foie présente une cirrhose avancée avec hémosidérose. Au niveau de la peau, les dépôts de mélanine occupent la totalité du tissu conjonctif du derme, et l'on constate également la présence de blocs d'hémosidérose dans les zones dermiques superficielles.

4 - Cas de MONTGOMERY - 1912 - Un homme de 45 ans, diabétique traité depuis dix huit mois, est hospitalisé pour une infection pulmonaire avec cachexie, et décède rapidement. A l'autopsie, on découvre un abcès gangréneux du poumon. L'examen histologique révèle une tuberculose caséuse étendue de la surrénale droite avec présence de quelques îlots de glande normale. Surrénale gauche : le volume est augmenté, avec conservation des proportions du cortex et de la médullaire. Les cellules corticales sont modérément pigmentées. A la coupe, la médullaire apparaît modérément infiltrée de cellules lymphoïdes.

5 - Cas de UNVERRICHT - 1926 - Chez un homme de 32 ans se développe une tuberculose pulmonaire excavée en présence d'un diabète. Celui-ci est d'abord équilibré avec 40 unités d'insuline ; l'apparition de réactions insuliniques fait suspecter une possibilité de maladie d'Addison. L'arrêt de l'insuline

entraîne la réapparition de la glycosurie avec acétonurie. Sa reprise à 5 unités quotidiennes se solde au 5ème jour par un coma hypoglycémique avec une glycémie à 0 g.3 , que l'injection de glucose et d'extraits corticosurrénaux dissipe. Malgré le traitement, l'état du malade s'aggrave. A l'autopsie, la surrénale gauche apparaît caséifiée avec calcification et fibrose; la surrénale droite porte un petit noyau circonscrit de caséum.

6 - Cas de ARNETT - 1927 - Chez une femme de 39 ans, la première manifestation est une pigmentation suivie d'asthénie. Fatigue, nausées, céphalées et amaigrissement. L'apparition de polyurie avec polydipsie et polyphagie fait porter le diagnostic de diabète sucré après les examens de laboratoire concluants. On institue un régime avec 50 U. d'insuline, mais dès le début, surviennent trois chocs insuliniques au cours du séjour à l'hôpital. Après un état relativement bon pendant six mois, apparaissent des troubles nécessitant l'hospitalisation lors d'une poussée d'acidose. C'est alors que l'on constate une hypersensibilité à l'insuline, avec 32 accès hypoglycémiques au cours du second séjour hospitalier, et à deux reprises, il y a perte de connaissance. La glycémie varie entre 4 g.30 et 0 g.30. La malade sort équilibrée par le régime et 20 U. d'insuline; mais l'asthénie augmente en même temps que s'accroît la pigmentation. Hospitalisée une troisième fois, deux ans environ après le premier séjour dans le service, pour une poussée acidotique, la malade meurt brusquement au bout de deux jours. A l'autopsie, la recherche de la surrénale droite est négative. L'examen histologique de la surrénale gauche montre une structure glandulaire difficile à distinguer, avec des cellules corticales petites et dépourvues de lipides. Les coupes cutanées ne montrent pas de pigment ferrique.

7 - Cas de UMBER - 1928 - Une femme de 52 ans est diabétique depuis deux ans. En 1925, elle a été traitée par le régime. En Juin 1927, on observe une pigmentation cutanéomuqueuse, un amaigrissement, de l'asthénie et une hypotension à 9,5/6. La glycosurie, l'hyperglycémie persistent, avec une acidose moyenne. On fait de l'insuline à dose progressive, atteignant 42 U. lors de l'hospitalisation. A la disparition de la glycosurie, on diminue puis supprime l'insuline. Trois mois plus tard, la malade ayant repris son travail présente une adynamie marquée qui nécessite une nouvelle hospitalisation. Les signes addisoniens sont inchangés, avec T.A. à 8-6, glycémie à 3 g.46 p. 1.000. On refait de l'insuline à la dose de 24 U. Cependant des chocs hypoglycémiques se renouvellent.

8 - Cas de UMBER - 1928 - Un homme de 70 ans présente en avril 1926 un diabète léger avec hypertension à 21 depuis 1909. En 1925 sont apparus de la toux, de la fièvre, de l'expectoration, et un amaigrissement de 10 kgs. En 1926, de l'adynamie. Lors de l'examen, outre une tuberculose pulmonaire bilatérale, on constate des signes addisoniens caractéristiques avec une T.A. à 11/6,5. Au deuxième jour du traitement insulinaire, la glycosurie disparaît, et le malade peut être équilibré avec 40 U. d'insuline par jour.

9 - Cas de SNELL & ROWNTREE - 1929 -

Chez un Addisonien s'associent un diabète sucré et un goître exophtalmique. La pigmentation est discrète, la T.A. normale. La thyroïdectomie est suivie d'une aggravation rapide de l'état du malade et le traitement ne peut empêcher la mort. A l'autopsie, on constate une atrophie marquée du pancréas et des surrénales.

10 - Cas de SIMPSON - 1932 -

Un garçon de 16 ans est hospitalisé en avril 1931 avec un tableau d'infantilisme; arrêt de croissance et asthénie depuis l'âge de 13 ans. La pigmentation cutanée constatée à l'examen fait porter le diagnostic de maladie d'Addison; il existe une hypoglycémie à 0 g.65 o/oo. Traité par les extraits corticaux, le malade présente au bout de quatre semaines une hyperglycémie oscillant entre 2 g.20 et 3 g.60 o/oo; une sensibilité extrême aux petites doses d'insuline, et des réactions hypoglycémiques. Au début de juin 1931, le malade succombe au cours d'une crise addisonienne. A l'autopsie, on constate l'atrophie du pancréas et des deux surrénales.

11 - Cas de CROOKE & RUSSELL - 1931 -

Un garçon de 16 ans est hospitalisé à la suite de manifestations d'asthénie, polydipsie, polyurie, de nausées et vomissements survenant deux mois après que fut notée la mélanodermie. La pigmentation cutanéomuqueuse est diffuse; la T.A. est 8,5-5; la glycémie aux environs de 0 g.70. On institue un traitement par les extraits corticosurrénaux entre le 18 Avril et le 29 Mai 1931. Fin mai, on constate une glycosurie avec une glycémie à 3 g.60. L'injection de 10 unités d'insuline déclenche une réaction hypoglycémique avec élévation de l'urée sanguine de 0 g.60 à 1 g.44. La mort survient le 3 juin. A l'autopsie, atrophie très marquée des deux surrénales, et fibrose interlobulaire du pancréas.

12 - Cas de GOWEN - 1931 -

Une femme, âgée de 54 ans, est hospitalisée en avril 1931 pour asthénie et amaigrissement. Le début des troubles remonte à février 1931, à la suite d'un choc affectif (décès du mari); puis apparaissent successivement la pigmentation, l'inappétence, des nausées, vomissements et douleurs abdominales. A l'examen, outre la coloration de la peau, on trouve une T.A. à 8,5-5,5. Les examens de laboratoire révèlent une glycosurie avec une glycémie à 1 g.66 et un tracé diabétique typique du test de tolérance glucidique. De plus le métabolisme basal est à - 34 o/o. Le diagnostic est celui de maladie d'Addison avec diabète. Le simple régime fait disparaître la glycosurie et l'hyperglycémie. Dans le but d'augmenter l'apport calorique, on essaye l'insuline, mais l'injection de 5 U. entraîne une réaction hypoglycémique qui se reproduit à chaque essai, malgré la réapparition de la glycosurie. Le traitement est donc purement diététique, avec cependant des extraits surrénaux totaux, de l'adrénaline et l'extrait thyroïdien. Le 11 Juillet 1931, six semaines après sa sortie de l'hôpital, la malade est ramenée dans le coma diabétique auquel elle succombe rapidement malgré le traitement héroïque mis en oeuvre. A l'autopsie, on constate une atrophie surrénalienne bilatérale, avec persistance de quelques cellules corticales, mais disparition de tout tissu médullaire.

I3 - Cas de BROOKFIELD & CORBETT - 1934 - Une femme de 61 ans est hospitalisée le 21 février 1933 avec, depuis un an : fléchissement de l'état général, amaigrissement, soif et polyurie. Deux jours avant l'admission, s'installe un état subcomateux avec glycosurie. La malade est somnolente, mais consciente, avec glycosurie, acétonurie, déshydratation et hyperglycémie à 10 g.40 o/oo . On institue d'insulinothérapie à la dose de 100 U. toutes les trois heures, ce qui entraîne en 18 heures la disparition de la glycosurie et de l'acétonurie avec une glycémie à 2 g. Pendant les trois jours qui suivent, la malade reçoit 30 U. d'insuline toutes les trois heures, la glycémie se maintenant entre 1 g.58 et 2 g.28 . Malgré l'amélioration de l'état diabétique, l'état général se relève peu, avec persistance de la somnolence et de l'incontinence. Le 24 février apparaît une hyperthermie à 40° avec leucocytose à 42.500 , sans aucun signe clinique de localisation. Le 25 février, on abaisse la dose d'insuline à 20 U. toutes les trois heures. Le 28, la glycémie est à 0 g.75 sans aucun symptôme d'hypoglycémie, et l'insuline est abaissée à 15 U. toutes les trois heures. Le 29, la glycémie est à 2 g.96 . La température oscille entre 36°7 et 40° , l'état général se détériore rapidement et la mort survient le 3 mars. A la vérification, on constate des abcès miliaires du rein droit, un pancréas diminué de volume avec, au microscope, modifications hyalines et fibreuses du pancréas. Les surrénales sont nettement pathologiques, avec dislocation de la corticale et disparition de la médullaire.

I4 - Cas de ROGOFF - 1936 - Il s'agit d'un Addison véritablement expérimental chez un diabétique de 25 ans, atteint depuis cinq ans . En mai 1934, on pratique l'énervation de la surrénale droite, et en septembre de la glande gauche. Malgré le traitement substitutif, s'installe progressivement une maladie d'Addison typique avec des poussées aiguës. On n'enregistre aucune amélioration du diabète, mais au contraire une instabilité et des réactions insuliniques rendant difficile l'équilibration du diabète. Le décès survient en octobre 1936.

I5 - Cas de HEIM - 1940 - Chez une femme de 21 ans; on porte le diagnostic de diabète, celui-ci évoluant vraisemblablement depuis quatre ans. Le traitement consiste en régime et 40 U. d'insuline. Trois ans plus tard, les troubles s'accroissent nécessitant une dose de 80 U. A l'âge de 29 ans, on porte le diagnostic clinique d'Addison ; les réactions insuliniques apparaissent même à petites doses. Malgré le traitement par des extraits corticaux, l'état s'aggrave et la malade décède. A l'autopsie, on constate une atrophie surrénalienne avec, histologiquement, l'absence de cellules corticales; le pancréas est atrophié avec des îlots sclérosés.

I6 - Cas de RHIND & WILSON - 1941 - On porte chez une femme de 32 ans le diagnostic d'Addison en 1939, devant amaigrissement avec asthénie, troubles digestifs, mélanodermie et hypotension. La glycémie est alors de 1 g. p. 1.000 sans glycosurie. La malade est traitée par le DOCA et la vitamine C. à fortes

doses. L'état est relativement bon pendant quelques mois, mais un an plus tard, une asthénie croissante, des vomissements persistants correspondant avec la découverte d'un diabète avec glycosurie, acétonurie et hyperglycémie supérieure à 6 g. o/oo . Un traitement insulinique à 60 U. par jour équilibre la malade; cependant des crises hypoglycémiques se renouvellent, malgré une amélioration de l'état général . A la suite d'une erreur de dosage d'insuline la malade doit être réhospitalisée en plein coma hypoglycémique qui se révèle irréversible malgré le traitement d'urgence. L'examen histologique montre une atrophie surrénalienne avec sclérose corticale et nécrose médullaire, mais aucun signe de tuberculose. Au niveau du pancréas, il n'existe pas d'altérations histologiques notables en dehors d'une tendance à la sclérose.

I7 - Cas de PERRY & MC CULLAGH - 1942 - Un jeune homme diabétique depuis plusieurs années et traité par le régime et des doses d'IPZ de 40 à 120 U. présente en 1941 des douleurs épigastriques, de l'anorexie, de l'asthénie, de l'amaigrissement. Des signes radiocliniques gastro-intestinaux commandent une laparotomie exploratrice qui est négative. L'amélioration symptomatique sous l'effet des perfusions salées commande l'étude de l'élimination des chlorures et évoque le diagnostic de maladie d'Addison. Le test de Robinson Keppler à l'eau, montre un volume urinaire nocturne de 605 cm³ avec un volume horaire diurne maxima de 386 cm³ . Quinze jours après l'intervention, le malade est mis aux extraits corticosurrénaux, au DOCA et au chlorure de sodium. Les effets sont spectaculaires, entraînant la disparition des troubles digestifs en dix jours, et au moment de la publication de l'observation le malade était en excellent état.

I8 - Cas de BOWEN, KOEFF, BISSELL & HALL - 1942 - Chez un malade diabétique, hypertendu et tuberculeux, se greffe une maladie d'Addison entraînant une baisse de la glycémie, la disparition de l'hypertension. Malgré un traitement actif, le malade décède. A l'autopsie, le pancréas est diminué de volume, il existe une tuberculose caséuse des deux surrénales, une tuberculose pulmonaire, une péricardite tuberculeuse et une néphropathie diabétique.

I9 - Cas de THORN & CLINTON - 1943 - On porte en mai 1938 le diagnostic d'Addison chez un homme de 22 ans, qui est alors traité par le chlorure de sodium à doses fortes et les extraits corticosurrénaux, avec une amélioration de l'état général. En 1940, à la suite d'une poussée addisonienne, on ajoute la DOCA au traitement. Le malade est équilibré avec des implantations. Entre 1938 et 1942, douze glycémies et deux hyperglycémies provoquées se révèlent dans les limites normales. En septembre 1942, au décours d'une infection respiratoire, apparaissent de l'asthénie et une anorexie persistante malgré le traitement spécifique. En octobre, on découvre une glycosurie avec une glycémie à 2 g. l2 p. l.000 . L'équilibration du diabète par l'insuline amène une reprise de l'appétit, du poids et de l'état général.

20 - Cas de NIX - 1943 - Un malade âgé de 39 ans est hospitalisé pour douleurs épigastriques et asthénie dont le début remontait à 18 ans auparavant. On dé-

couvre à l'examen un diabète sucré. Dès les premières injections d'insuline des accidents se produisent, angoisse, malaise, vomissements, que l'injection de sérum glucosé atténue ou corrige. Au septième jour de l'hospitalisation, le malade reçoit à midi une injection de 10 U. d'insuline. A 12 h.30 il est inconscient et froid, avec un pouls à peine perceptible. La recherche du sucre dans les urines est négative, bien que la glycémie soit à 3 g. L'injection intra-veineuse de 25 cm³ de glucose à 10 % le ranime; une perfusion intra-veineuse de 2 litres de sérum salé glucosé à 3 % sous le couvert de 10 U. d'insuline est suivie d'une perte de conscience avec mouvements convulsifs, hémiparésie faciale gauche, et décès à minuit malgré les tentatives de réanimation. A l'autopsie, il n'existe pas de mélanodermie; macroscopiquement on ne trouve pas les surrénales. Microscopiquement, dans le tissu graisseux périrénal, on trouve une petite zone de tissu médullaire avec un cortex atrophié. Dégénérescence graisseuse du foie.

21 - Cas de BICKEL - 1945 - En 1937, on a porté le diagnostic de diabète sucré chez un homme alors âgé de 21 ans, avec glycosurie, acétonurie, glycémie à 4 g.60 . Le malade est équilibré par le régime et 50 U. d'IPZ par jour. L'état général s'amende. En 1943, le manque d'insuline PZ fait mettre le malade à l'insuline ordinaire ; les accès hypoglycémiques sont alors fréquents et intenses, et l'on diminue progressivement la dose quotidienne à 20 U. Malgré l'élargissement du régime, il n'apparaît pas de glycosurie. Cependant, malgré l'amélioration du métabolisme hydrocarboné, l'état général fléchit, avec fatigabilité accrue, amaigrissement, accès hypoglycémiques même avec 10 U. Les troubles s'accroissent tandis qu'apparaît la pigmentation cutanée avec troubles digestifs. Les examens de laboratoire confirment le diagnostic d'Addison. Le traitement par le DOCA, le percortène et le chlorure de sodium améliorent le malade qui reste aclycosurique malgré la suppression de l'insuline.

22 - Cas de JONAS - 1946 - Une maladie d'Addison est diagnostiquée à 16 ans chez une jeune femme en septembre 1942 et améliorée sous l'effet de la cortine et de la vitamine C . Une aggravation de l'état général en décembre est enrayée par les extraits corticaux et l'implantation de 4 pellets de 100 mg. En septembre 1944, l'état général fléchit, avec apparition de polydipsie et de polyurie. Un bilan humoral montre de l'hyperglycémie, une glycosurie et une courbe d'hyperglycémie diabétique. On obtient une amélioration par le régime et 30 U d'insuline par jour; mais très vite apparaissent des réactions hypoglycémiques qui font réduire la dose à 14 U. On poursuit le traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne. En décembre 1944, l'état général s'aggrave à l'occasion d'une angine; en janvier 1945, apparaît de l'hyperthermie avec aggravation de l'état général et du diabète. La cortine assure une certaine amélioration, mais quelques jours plus tard, la malade meurt subitement. A l'autopsie, hypoplasie surrénalienne et pancréatique; macroscopiquement l'identification des surrénales est impossible. Au microscope, on trouve un résidu insignifiant de tissu surrénalien dans le tissu graisseux du pôle supérieur du rein gauche.

23 - Cas de DEVITT & MURPHY - 1947 - En 1936, on diagnostique un diabète sucré

chez une femme de 25 ans, équilibré avec 10 U. d'insuline. La dose doit être élevée à 30 Unités d'IPZ en septembre 1938. Les signes diabétiques s'atténuent avec baisse de la glycémie, on diminue l'insuline. En juin 1939 apparaît la pigmentation cutanée et en octobre l'asthénie, et les troubles digestifs entraînent l'hospitalisation. On porte le diagnostic clinique et humoral de maladie d'Addison traitée par la cortine, le chlorure de sodium et le glucose sans insuline ni régime. En novembre survient une nouvelle poussée à la fois addisonienne et diabétique. L'augmentation de la cortine et du chlorure de sodium améliorent les signes addisoniens alors que l'aggravation des symptômes diabétiques nécessite une insulinothérapie à 25 U. par jour, abaissée ultérieurement à 10 U. Le 1er janvier 1940, apparaît de l'anorexie, avec refus d'insuline; le 3 janvier s'installe un coma rapidement mortel. On constate une atrophie et une sclérose de la totalité des deux surrénales, une forte diminution des îlots de Langerhans avec fibrose.

24 - Cas de ADLER - 1947 - On porte en 1944, chez une femme de 20 ans, le diagnostic de diabète sucré. La malade refuse tout traitement; en novembre 1944 elle doit être hospitalisée pour diabète sévère avec acidose qui régresse sous l'effet du traitement d'urgence. Le diabète est équilibré par le régime et 70 U. d'IPZ. De 1944 à 1946, la malade reçoit une dose moyenne de 40 à 70 U. d'IPZ, mais malgré cela présente à plusieurs reprises une glycosurie à 4 plus. Au début d'octobre elle est mise à 100 U. d'IPZ par jour, mais après quelques jours apparaissent des épisodes hypoglycémiques qui font réduire la dose à 25 U. d'IPZ et 50 U. d'insuline ordinaire. Le 3 octobre 1946 au réveil la malade présente des nausées et vomissements, et devient somnolente après avoir reçu sa dose quotidienne de 50 U. d'insuline ordinaire et 25 d'IPZ; le médecin appelé, croyant à l'imminence d'un coma diabétique fait encore 30 U. d'insuline, ce qui entraîne rapidement un état comateux nécessitant l'hospitalisation. Les injections de sérum glucosé hypertonique et les perfusions de sérum physiologique dissipent le coma hypoglycémique, mais la malade reste somnolente pendant plusieurs jours. La réapparition de la glycosurie fait reprendre l'insuline, 10, puis 20 unités, et un nouveau coma hypoglycémique s'installe en quelques heures, répondant à nouveau au sérum glucosé hypertonique. L'instabilité du diabète, l'hypersensibilité à l'insuline, la persistance des troubles digestifs, l'hypotension, évoquent la possibilité d'une maladie d'Addison malgré l'absence de mélanodermie, hypothèse confirmée par le bilan humoral et par l'effet spectaculaire d'un traitement d'épreuve au DOCA et chlorure de sodium. On obtient finalement un état d'équilibre avec une dose d'entretien de 1 mg. de DOCA et 6 g. de chlorure de sodium, enfin 45 U. d'IPZ par jour.

25 - Cas de BALFOUR & SPRAGUE - 1949 - (cas déjà rapporté par SPRAGUE et coll. en 1947) - Chez une femme de 29 ans, on porte en 1934 le diagnostic de diabète sucré, équilibré avec 30-40 U. d'insuline. La pigmentation débute en 1939; en 1942 apparaissent de l'asthénie, de l'anorexie, des troubles digestifs et des réactions insuliniques. Le diagnostic d'Addison est évoqué en juin 1942; on fait de la DOCA, mais les réactions insuliniques persistantes entraînent l'arrêt de l'insuline en septembre. Le mois suivant, une poussée d'hypoglycémie à 0 g.40, avec tableau de collapsus est amélioré par le trai-

tement d'urgence avec sérum salé et glucosé, extraits corticaux. Mais le diabète demeure instable, avec des glycémies oscillant entre 0 g.40 et 4 g.92. La malade est traitée par la DOCA, mais présente une sensibilité inhabituelle à l'insuline. Des réactions hypoglycémiques surviennent après des doses de 4 ou 3 unités d'insuline, et même en dehors de toute insuline. La cortisone élève la glycosurie, et la malade peut recevoir 44 U. d'insuline par jour sans incident. En décembre 1945, survient une pelvipéritonite qui, malgré l'insuline la DOCA et les extraits corticaux évoluent vers le coma diabétique mortel dans un tableau d'hyperthermie avec oedème pulmonaire. A l'autopsie, on constate une pelvipéritonite avec hydrosalpinx bilatéral, une atrophie cortico-surrénale, une infiltration graisseuse du pancréas.

26 - Cas de BALFOUR Et SPRAGUE - 1949 - Chez une femme de 29 ans, on porte en juin 1945 le diagnostic de diabète sucré avec polyurie, polydipsie, asthénie et amaigrissement. Un traitement de 30 U. quotidiennes d'IPZ pendant une semaine entraîne la disparition de la glycosurie ; jusqu'en octobre, il n'y a pas de glycosurie sans insuline ; à ce moment, survient une poussée infectieuse avec glycosurie, et l'on reprend l'insuline, 20-30 U. d'IPZ par jour ; mais il s'installe une asthénie progressive et des réactions fréquentes à l'insuline. En avril 1946, apparaît la pigmentation. En juin, on porte le diagnostic clinique et humoral de maladie d'Addison. Le diabète persiste avec une glycémie à 2 g.9 ; la malade est équilibrée par la DOCA, la cortisone, le chlorure de sodium et 38 U. d'insuline ; elle meurt en octobre 1947 au cours d'une réaction hypoglycémique.

28 - Cas de ENNBERG - 1947 - En 1943, on porte le diagnostic clinique et biologique de maladie d'Addison chez un homme de 43 ans, qui traité par le DOCA se porte bien jusqu'en 1946. En février 1946, apparaissent de l'asthénie, de la soif ; en mars, un diabète acidotique dont le traitement insulinaire entraîne un choc hypoglycémique. Le régime seul n'équilibre pas ce diabète. Un nouvel essai d'insuline, 20 U. deux fois par jour, est couronné de succès. En automne apparaissent des malaises post-insuliniques, de plus en plus fréquents, et motivant en décembre l'arrêt de l'insuline. Le malade, très aggravé, est hospitalisé en janvier 1947 avec un diabète acidotique. L'injection de 8 U. d'insuline entraîne le coma, avec ictère et ascite, et décès le 15 février 1947 dans un coma hypoglycémique. A l'autopsie, le pancréas est fibreux atrophique, les surrénales sont atrophiées.

ENNBERG signale un cas de STANDELL, le 29ème que nous n'avons pu retrouver.

30 - Cas de LOWRIE, REDFERN & FOSTER - 1948 - Une femme de 30 ans est hospitalisée en décembre 1944 avec le diagnostic de maladie d'Addison confirmé biologiquement. Traitée par le glucose, le chlorure de sodium, le DOCA et l'hormone corticosurrénale, la malade reste en bon état pendant 15 mois. En mars 1946, elle est hospitalisée pour amaigrissement, asthénie, anorexie, polydipsie et polyurie. Outre les signes cliniques et biologiques d'Addison, on trouve une glycosurie marquée avec acétonémie, et une hyperglycémie à 3 g.46 o/oo. L'insuline ajoutée au traitement améliore la malade, mais donne des réactions

hypoglycémiques même à la dose de 5 U. Au bout de deux semaines, on arrête l'insuline en tentant de contrôler le diabète par le seul régime. La persistance de l'asthénie incite à reprendre l'insuline, 4 U. d'insuline-globine avant le petit déjeuner, dose augmentée progressivement jusqu'à 14 U. par jour.

31 - Cas de SOFFER - 1948 - Chez un homme de 42 ans on porte le diagnostic d'Addison dont le début remonterait à trois ans et qui est traité par le chlorure de sodium et les extraits corticosurrénaux. Deux ans plus tard, le malade ayant 44 ans, apparaissent de la polydipsie, de la polyphagie, de la polyurie avec glycosurie et hyperglycémie. Il est équilibré avec 10 U. d'IPZ, A 15 U. l'hypoglycémie apparaît. Le régime déchloruré entraîne une poussée addisonnienne aigüe.

32 - Cas de BERNSTEIN - 1948 - Observation antérieurement rapportée par BLOOMFIELD en 1939. Chez un homme de 25 ans, en mars 1938, on a porté le diagnostic de diabète sucré avec glycosurie et hyperglycémie à 5 g.60, équilibré avec 56 U. d'insuline et le régime. En décembre 1938, on note la première réaction à l'insuline, suivie d'autres accidents qui font abaisser progressivement la dose à 4 U. par jour. En mars 1939, survient de l'asthénie avec pigmentation; en mai on note de l'hypochlorémie (385 mg.) une T.A. à 8,5-6, un métabolisme basal à -15 %, une glycémie à 1 g.05 et des traces de sucre dans les urines. Le malade est amélioré par le chlorure de sodium et le DOCA. En juillet 1940, il est réhospitalisé pour réactions hypoglycémiques, et stabilisé avec 2 U. d'insuline, 8 g. de chlorure de sodium et 2 mg. de DOCA. Les six années suivantes, des hospitalisations répétées sont nécessitées par la baisse de l'état général, les poussées hypoglycémiques, mais la persistance du diabète. On note une déchéance psychique progressive. En février 1947, le malade hospitalisé pour semi-coma décède en 24 heures. A l'autopsie, on ne trouve pas de surrénales visibles macroscopiquement. Le pancréas est petit, les viscères sont petits mais sans grosses anomalies. Histologiquement, on ne retrouve pas de tissu surrénalien dans l'amas adipeux occupant le pôle supérieur du rein gauche; à droite, deux vestiges de tissu glandulaire contiennent de petites cellules corticales; pas de cellules médullaires identifiables.

33 - Cas de DOETSCH - 1948 - Chez une femme de 55 ans, on porte en 1944 le diagnostic de diabète. En juin 1946, elle est hospitalisée pour troubles digestifs et légère coloration de la face. En mars 1947, l'état général fléchit tandis que la pigmentation s'étend. La glycémie est à 5 g.05 n, il existe de la glycosurie avec acétonurie. Le diagnostic d'Addison est confirmé par le bilan humoral; sous l'effet du DOCA l'asthénie et l'état général s'améliorent, la malade est équilibrée avec 35 U. d'IPZ. En juin 1947, apparaissent des réactions hypoglycémiques; l'insuline est diminuée à 25 U. d'IPZ, le régime est institué, et la glycosurie a disparu vers la mi-août, la malade étant bien équilibrée avec 25 U., 110 g. de glucides et 1 mg de DOCA. Vers la fin de septembre, la glycosurie augmente. Une troisième hospitalisation a lieu de décembre 1947 à février 1948, la malade ayant été équilibrée jusqu'en

octobre 1947 par 25 U. d'IPZ et 3 mg. de DOCA. A cette date l'asthénie augmente, mi-novembre apparaissent des malaises hypoglycémiques qui commandent l'abaissement de l'insuline à 20 U. En janvier 1948 apparait une cholécystite aiguë, non influencée par les antibiotiques et évoluant vers la mort en collapsus. A l'autopsie, on constate une atrophie surrénalienne et une sclérose pancréatique.

34 - Cas de KNOWLTON & KRITZLER - En juillet 1942, on porte le diagnostic de maladie d'Addison chez une femme de 22 ans. Le début remonterait à six ans auparavant. Cliniquement il existe de l'asthénie, de l'anorexie, de l'adynamie, de l'amaigrissement, des troubles digestifs et une mélanodermie. La malade est équilibrée par le DOCA et le chlorure de sodium qui assurent un bien-être relatif pendant un an. Des déterminations glycémiques répétées ont toujours donné des chiffres inférieurs à 1 g. En 1943, trois mois après un épisode lipothymique enrayé par l'administration de jus d'orange sucré, un glycémie de contrôle est, contre toute attente, à 3 g.08 avec glycosurie à 4 plus. Au cours des trois mois qui suivent, la malade fait deux séjours à l'hôpital; elle présente une grande sensibilité à l'insuline, et est équilibrée avec 8 U. le régime, la DOCA et le chlorure de sodium. Jusqu'en 1946, l'état général demeure satisfaisant. En janvier survient un épisode infectieux, avec fièvre à 39°, frissons, asthénie et déshydratation; la glycémie est à 4 g.44 avec glycosurie et acétonurie, et poussées d'insuffisance surrénalienne aiguë. Pendant six jours l'état est alarmant avec troubles cardiaques, diabète extrêmement instable malgré les essais de traitement et syncopes répétées dont la dernière entrainera la mort en 12 heures. A l'autopsie, la surrénale gauche est pratiquement inexistante; à droite, subsistent quelques rares cellules corticales atrophiées. Au niveau de l'hypophyse, on trouve une légère dégénérescence avec diminution numérique des cellules chromophobes.

35 - Cas de CRAMPTON, SCUDDER & DAVID - 1949 - Une femme de 40 ans devient diabétique, et est traitée par 20 U. d'insuline, avant chaque repas; en juillet 1942, à l'âge de 56 ans, elle est hospitalisée afin de se faire équilibrer. La glycémie varie entre 1 g.08 et 3 g.65; l'équilibre est obtenu avec 20 U. d'insuline ordinaire et 10 U d'IPZ, associées au régime. En mai 1943 apparaissent des nausées; malgré le réajustage de la dose d'insuline, les troubles digestifs persistent; en octobre 1945, la malade atteinte de parotidite épidémique est hospitalisée, mise à 20 U. d'insuline globuline, mais présente des réactions hypoglycémiques même avec une dose quotidienne de 20 U. en même temps s'installe une asthénie progressive avec anorexie et amaigrissement, début de pigmentation. En juillet 1946, au cours d'une nouvelle hospitalisation, on porte le diagnostic clinique et biologique d'Addison et l'on commence la DOCA, les extraits corticaux et le chlorure de sodium. Les réactions hypoglycémiques font diminuer la dose d'insuline à 8 U. par jour. Une poussée addisonienne survient en novembre 1946; malgré le traitement elle évolue rapidement vers la mort. Le diabète avait duré 20 ans, la maladie d'Addison 3 ans 7 mois. A l'autopsie, on constate une fibrose du pancréas, une atrophie surrénalienne bilatérale, avec à la coupe, absence d'architecture normale remplacée par des cellules géantes et des cellules épithélioïdes traduisant un processus tuberculeux aigu; quelques rares cellules corticales sont visibles.

36 - Cas de S.L. SIMPSON - 1949 - Un malade est reconnu diabétique en 1921, à l'âge de 11 ans; la maladie d'Addison survient en 1942, à l'âge de 32 ans, le décès en 1947, au cours d'une poussée d'insuffisance surrénalienne aiguë. Le diabète avait été traité par l'insuline à partir de 1923 ; en décembre 1941, la dose quotidienne était de 36 U., mais dû être ramenée à 24 U. devant des réactions hypoglycémiques répétées. En février 1942, des nausées et vomissements apparaissent, ainsi que la pigmentation. En mars le malade est hospitalisé dans un état de collapsus et de déshydratation faisant porter le diagnostic de maladie d'Addison. Le malade est finalement équilibré, avec de grandes difficultés d'ailleurs, avec des injections quotidiennes de 30 cm³ d'extrait cortical aqueux et 16 U. d'insuline. En octobre 1943, l'extrait cortical aqueux a été remplacé par la DOCA, d'abord en injections quotidiennes, puis en greffes. En mars 1945, le malade recevait 2 U. d'insuline le matin et 6 U. le soir; en juin 1946, 2 et 4 U. Le décès devait survenir en décembre 1946 au cours d'une poussée addisonienne. A l'autopsie on constata l'atrophie des surrénales.

37 - Cas de SIMPSON - 1949 - En février 1947, on porte le diagnostic clinique et humoral de maladie d'Addison chez un homme de 20 ans, les troubles ayant débuté à l'âge de 18 ans 1/2 par de l'asthénie et de l'amaigrissement, auxquels s'ajoutèrent progressivement de la frilosité, des troubles digestifs, enfin de la mélanodermie. L'examen systématique montre une courbe d'hyperglycémie provoquée perturbée, mais il n'existe pas de glycosurie et la glycémie est sensiblement normale, la sensibilité à l'insuline est normale. Un traitement par la DOCA, d'abord en injection quotidienne, puis en implant assure un état satisfaisant jusqu'en juin 1947, date à laquelle apparaissent de la polydipsie et de la polyurie. Le malade est hospitalisé pour une parotidite gauche; à ce moment il existe une glycosurie avec acétonurie et une hyperglycémie à 3 g.20. L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée donne une courbe diabétique typique. Équilibré d'abord avec 28 U. d'insuline le matin et 24 U. le soir, le malade présente des réactions d'hypoglycémie qui font ramener les doses à 16 U. le matin et 12 le soir. Au moment de la publication l'état général était satisfaisant.

38 - Cas de WARD, PARKINS & HOWELS - 1950 - Un malade diabétique depuis l'âge de 28 ans est traité par le régime et l'insulino-thérapie, 40-60 U.; la glycosurie est fréquente, et parfois surviennent des réactions insuliniques. En 1949, alors âgé de 41 ans, le malade est hospitalisé pour asthénie marquée. Depuis 1947, une pigmentation cutanée s'intensifie avec, début 1949, de la frilosité, une diminution de la libido, de l'asthénie, de l'anorexie et des troubles digestifs. On porte alors le diagnostic clinique et humoral d'Addison. L'équilibre est obtenu après un traitement par les extraits corticosurrénaux et 26 U. d'insuline ordinaire, 12 U. d'IPZ, 4 mg. de DOCA, 5 g. de chlorure de sodium et 30 mg. de méthyltestostérone.

39 - Cas de KAISER - 1950 - Chez une femme on porte, en 1940, le diagnostic de diabète, qui est équilibré avec 30-40 U. d'insuline. En 1946, apparaît la pigmentation, suivie de réactions hypoglycémiques, amaigrissement, asthénie et anorexie. L'accentuation des troubles entraînent une hospitalisation, en avril 1948, sous le diagnostic de maladie d'Addison. La malade a été suivie encore deux ans jusqu'au moment de la publication de l'observation.

40 - Cas de VAN BUGHEM - 1950 -

A la suite d'un épisode infectieux survient, chez un homme de 48 ans, de l'asthénie, avec anorexie, amaigrissement et mélanodermie, améliorés sous l'action de la DOCA. A la suite d'une intervention pour appendicite aigüe, début 1949, survient une poussée addisonnienne vraisemblable, que le traitement enrayer; à ce moment il n'y avait pas de glycosurie, par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée donne une courbe perturbée de type diabétique avec toutefois une glycémie à jeun normale. La persistance de la glycosurie fait pratiquer une nouvelle épreuve d'hyperglycémie quelques semaines plus tard, la courbe est nettement diabétique, avec hyperglycémie à jeun de 1 g.84. Malgré le régime, l'hyperglycémie persiste entre 2 g.02 et 2 g.18, l'insulinothérapie est faite à petites doses, étant donné l'hypersensibilité insulinaire du malade. L'équilibre est obtenu avec 16 U. au prix d'une hypoglycémie intermittente. Vers la fin de 1949, le malade est de nouveau hospitalisé pour une poussée infectieuse. A l'examen, on constate l'existence d'une péricardite avec arythmie; le malade meurt en quelques jours. A l'autopsie, on constate une atrophie surrénalienne, au microscope on trouve quelques vestiges de tissu surrénalien et une intense infiltration lymphocytaire et fibreuse; il existe bien une péricardite sérifibrineuse.

41 - Cas de LEVY - 1952 -

(suite de l'observation de WARD, PARKINS & HOWELL)
Un diabète est diagnostiqué en 1938 chez un homme de 30 ans; en mai 1949, on porte le diagnostic d'Addison vérifié par le bilan humoral. Il existe une hypersensibilité à l'insuline. Le malade est équilibré par les extraits corticaux et 12 U. d'IPZ et 26 U. d'insuline ordinaire par jour. La tendance hypoglycémique est plus marquée en décembre 1949. Une forte réaction hypoglycémique survenue en octobre 1950 fait diminuer la dose d'insuline ordinaire à 2 à 4 U. En décembre, le malade est mis à la cortisone, d'abord en injections intra-musculaires de 25 mg. puis par voie buccale. En mars 1951, on fait de l'insuline NPH, 52 U. et la DOCA 4 mg., la cortisone 25 mg. Depuis l'état général reste bon.

43 - Cas de BRESLAW, LASHOF & KLEIN - 1953 -

On constate au début de 1947, chez une femme, de la polydipsie, de la polyurie, de la polyphagie et de l'asthénie qui font porter le diagnostic de diabète et établir un régime. En septembre 1947, survient une poussée d'acidose avec torpeur; la glycémie est alors à 4 g.7; la réserve alcaline à 20 vol. En même temps apparaissent des signes d'hyperthyroïdie avec troubles cardiaques. La malade est équilibrée avec 15 U. d'insuline, 200 mg. de thiouracile et 10 gouttes de iodure de potassium par jour. Ce traitement est suivi pendant quatre ans avec conservation d'un état général satisfaisant. Fin 1950, les antithyroïdiens sont arrêtés sur avis médical. En été 1951, apparaît un brunissement que justifie un séjour à la mer, puis, en septembre apparaissent des sueurs abondantes matin et soir, de l'asthénie, de l'anorexie, un amaigrissement et de la somnolence; en décembre, des troubles digestifs. Le diabète s'atténue nettement avec disparition de la glycosurie par le simple régime. La persistance des troubles digestifs entraîne l'hospitalisation et fait porter le diagnostic d'Addison. On traite la malade par la DOCA et le chlorure de sodium, et l'équilibre est finalement obtenu par 1 mg. de DOCA, 2 g. de chlorure de sodium et 35 U. d'insuline par jour.

44 - Cas de GURLING, RACKOW & SMITH - 1954 - Le diagnostic clinique et humoral de maladie d'Addison est porté en avril 1950 chez une femme de 24 ans, dont le début des troubles remontait à quatre mois. Cliniquement, on note de l'anorexie, de l'amaigrissement, de l'asthénie, des troubles digestifs, de la mélanodermie, de l'hypotension arthostatique. A partir de juin 1950, s'installe une aménorrhée. Le bilan humoral est caractéristique d'Addison, avec hypoglycémie à 0 g.33. Après le traitement d'attaque, la malade est équilibrée avec 2 mg.5 de DOCA par jour, puis au bout de quatre semaines on implante deux pellets de 100 mg.; quelques mois plus tard la malade se mariait. En octobre 1951, après un retard des règles de six semaines, survient une fausse couche spontanée. Au début de 1952, peu après une troisième implantation de DOCA, la malade reçoit en outre 12,5 mg. de cortisone per os par jour. L'état général demeure satisfaisant jusqu'en janvier 1953, où apparaissent de la somnolence et des nausées, résistant à l'implantation de 200 mg. de DOCA et l'administration de 10 g. de chlorure de sodium par jour. En février, une petite métrorragie après un retard des règles de cinq mois correspondait, à l'examen, à une grossesse de seize semaines. La malade est mise à 25 mg. de cortisone; en mars 1953, une glycosurie est découverte à l'examen systématique; la glycémie correspondante est à 1 g.65. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée donne un tracé diabétique. De nouvelles épreuves faites sept et onze semaines après l'arrêt de la cortisone donnent un tracé similaire. Six semaines après la reprise de la cortisone, apparaissent de la polyurie, de la polydipsie et des troubles visuels. En mai, la glycémie s'élève à 5 g.10. L'insulinothérapie est faite à raison de 32 U. en deux fois, et régime. La grossesse évolue jusqu'au terme, avec déclenchement spontané du travail à la 35ème semaine, mais application de forceps nécessitée par l'inertie utérine. L'enfant, vivant pèse 3 kg.500. les suites se compliquent d'une rupture utérine, avec hémorragie interne nécessitant une transfusion d'urgence. On reprend l'insuline trois jours après l'accouchement. Six mois plus tard la mère et l'enfant étaient en bonne santé; la malade était équilibrée avec un régime de 220 g. de glucides, 12 mg5 de cortisone par voie buccale, 10 g. de chlorure de sodium et 12 U. d'insuline retard; avec 16 U. apparaissent parfois de petites réactions hypoglycémiques.

45 - Cas de MAC LEAN, BAIRD & MUNRO - 1954 - Chez une femme de 23 ans, le diagnostic de diabète est porté en 1935; l'équilibre est obtenu avec 60 U. d'insuline. Fausse couche à 28 ans, mais deux grossesses normales à 34 et 38 ans. A la dernière grossesse, l'insuline doit être réduite du fait de réactions hypoglycémiques vespérales. La pigmentation gravidique persiste et se complique pendant les deux années suivantes d'asthénie, amaigrissement, troubles digestifs et réactions hypoglycémiques. En juillet 1952, le diagnostic de maladie d'Addison est porté, le traitement comprenant les extraits corticosurrénaux, la DOCA et le chlorure de sodium, puis 25 mg. de cortisone per os. A la deuxième dose de cortisone apparaît une forte glycosurie avec acétonurie, nausées, vomissements et somnolence motivant l'arrêt de la corticothérapie. On implante alors 100 mg. de DOCA et on donne 6 U. d'insuline et 6 g. de chlorure de sodium par jour. En août 1953, l'état général fléchit, avec amaigrissement, anorexie, asthénie physique et intellectuelle. On remet la malade à la cortisone à dose progressive, tandis que les besoins d'insuline augmentent parallèlement à ceux de la cortisone. Avec 25 mg. de cortisone par jour, la dose d'insuline nécessaire est de 46 U. L'état général s'amende.

46 - Cas de STANTON, JONES, MARVLE - 1954 - Chez un enfant de deux ans et demi, bien portant, apparaît en 1943 de la polyphagie avec polyurie, énurésie et asthénie. En avril 1943 il est hospitalisé avec une hyperglycémie à 2 g.47 de la glycosurie et acétonurie. Après le traitement d'attaque, le petit malade est équilibré avec 2 U. d'insuline ordinaire et 12 U. d'IPZ et un régime comportant 144 g. de glucides. Pendant huit ans, l'état est satisfaisant, malgré le contrôle peu rigoureux du diabète, la croissance est normale. En 1949, les besoins d'insuline étaient de 44 U. Au début de 1950, apparaissent de l'anorexie et des troubles digestifs, suivis de réactions hypoglycémiques. En juillet 1950 la dose d'insuline quotidienne est de 24 U. En juin 1951, apparaissent des réactions hypoglycémiques marquées, avec épisode comateux malgré une réduction de la dose d'insuline à 12 U. Le diagnostic d'Addison est évoqué et à partir du 30 juin on institue un traitement spécifique ; DOCA et chlorure de sodium. Fin juillet 1951, le malade est équilibré avec 12,50 mg de cortisone et 28 U. d'insuline; le 14 juillet il reçoit une injection de 60 mg de phénylacétate de corticostérone. L'enfant suivi jusqu'en 1953, se porte bien avec la cortisone per os, une injection toutes les six semaines de DOCA retard et des doses quotidiennes d'U. variant entre 25 et 44 U.

47 - Cas de STANTON, JONES MARBLE - 1954 - On porte en mars 1954 le diagnostic de diabète chez une jeune femme de 20 ans, qui est équilibrée avec 42 U. d'insuline, puis, en 1937, avec 10 U. d'insuline ordinaire et 36 U. d'IPZ; en juin 1938 survient une grossesse avec accouchement normal en juin 1939 sans incident. En mars 1947, le traitement consistait en 6 U. d'insuline ordinaire et 25 U. d'IPZ. En mars 1949 apparaissent une pigmentation cutanée et une légère asthénie qui s'intensifie en août et s'accompagne de réactions insuliniques plus fréquentes; la pigmentation cutanéomuqueuse est nette, avec raréfaction de la pilosité axillaire et pubienne, et aménorrhée. L'équilibre est obtenu avec 20 U. d'insuline isophane et 3 g. de chlorure de sodium par jour. En octobre 1949 on commence un traitement spécifique de l'Addison avec 15 U. d'insuline isophane, 5 mg. de cortisone, DOCA et 3 g. de chlorure de sodium. En décembre 1949, implantation de DOCA et de cortisone; en septembre 1950, on donne de la cortisone per os; en 1952, l'état général est bon avec 36 U. d'insuline, 37,1 mg de cortisone et des injections intra-musculaires toutes les six semaines de 40 mg. de triméthylidisoxy corticostérone.

48 - Cas de GILBERT DREYFUS, SIGUIER, ZARA & PRUNIER - 1955 - (Voir notre observation en détail) .

49 - Cas de TEICHMANN & LEUPOLD - 1955 - Une malade est pigmentée et hypotendue de longue date. En juin 1935, à l'âge de 49 ans, on porte le diagnostic clinique de maladie d'Addison. En septembre 1953 survient une perte de connaissance entraînant à l'examen la constatation d'un diabète acidotique avec hyperglycémie à 5 g.10, glycosurie et acétonurie. Au bout de douze jours on supprime l'insuline. Entre temps, on découvre une tuberculose pulmonaire gauche évolutive (deux mois auparavant, l'examen radiologique avait montré une petite calcification du sommet gauche) ; la malade est équilibrée avec la cortine et 20 U. d'insuline.

50 - Cas de CRISPELL & PARSON - 1955 & 1952 - En 1943, on découvre chez une fille de 13 ans, un diabète qui est équilibré avec 30-40 U. d'IPZ par jour ; en 1948, survient de l'aménorrhée avec asthénie, malaise et somnolence, commandant la diminution de l'insuline à 30 U. L'année suivante survient un coma hypoglycémique avec glycémie à 0 g.33 à la suite de 30 U. d'insuline PZ. On arrête l'insuline et on porte le diagnostic d'Addison clinique et biologique. En même temps apparaissent des signes d'hypothyroïdie et d'insuffisance ovarienne. Malgré le traitement, la malade succombe. A l'autopsie, on constate une atrophie des surrénales et de la thyroïde. L'hypophyse est normale macroscopiquement et microscopiquement.

51 - Cas de MARKOVITZ - 1955 - 1er Cas - Une femme de 32 ans est vue en 1951 avec les antécédents suivants. En 1947, elle subit une thyroïdectomie subtotale avec adénome foetal et thyroïdite chronique, puis présente les signes classiques de diabète sucré avec une glycémie à 3 g.60 traitée par 15 U. d'IPZ. La santé est satisfaisante pendant deux ans, à la suite de quoi, pendant l'été 1950, apparaît une pigmentation bronzée. En octobre la malade est hospitalisée pour vomissements, diarrhée, douleur dans l'hypocondre droit et dyspnée. Dosée à trois reprises, la glycémie est de 0 g.48, 0 g.60 et 0 g.60. Une laparotomie exploratrice ne montre rien d'anormal. En décembre 1950, sans insuline, la malade est aglycosurique. En janvier 1951, elle est cependant hospitalisée dans un état de choc, avec des signes cliniques et biologiques de maladie d'Addison, une glycémie à 0 g.77 sans glycosurie. Sous l'effet du traitement spécifique, on obtient une amélioration. Mise à la cortisone buccale à la dose de 25 mg. la malade présente au troisième jour une glycémie relevée de 0 g.77 à 1 g.95, et à 3 g.33 le quatrième jour. Par la suite, l'insulinothérapie est rétablie pour atteindre progressivement 35 U. d'insuline isophane et 10 U. d'insuline ordinaire par jour. Durant l'année 1951 l'évolution est orageuse, avec six hospitalisations, trois fois pour réactions hypoglycémiques, deux fois pour une poussée d'acidose et une fois pour crise addisonienne et acidose. D'avril 1952 à mars 1953, la malade est maintenue avec un traitement quotidien de 12,5 de cortisone buccale, 2 mg. de DOCA en injection sous-cutanée et 25 U. d'insuline isophane. En avril et mai 1953 apparaissent encore des réactions hypoglycémiques. La dose de DOCA est élevée à 3 mg.5 et la cortisone à 15 mg. le diabète nécessite 35 U.

52 - 2ème Cas - Un homme âgé de 31 ans en 1944 est diabétique depuis 1930 et Addisonien depuis 1940. Entre 1930 et 1937 son diabète est équilibré avec 40 U. d'insuline et en 1935 avec 45 U. En septembre 1939, apparaît une pigmentation faisant porter le diagnostic d'Addison et instituer un traitement par DOCA 5 mg. ; en juillet 1940, la dose d'insuline est diminuée à 5 U. d'IPZ et également 5 U. d'insuline ordinaire. La DOCA est donnée à la dose de 3 mg.5. Les examens biologiques donnent : Sodium mEq 137 ; potassium 6 ; 0 mEq métabolisme basal - 21 % ; glycosurie 4 plus . Les réactions hypoglycémiques se répètent, le malade meurt en 1952.

HYPOPITUITARISME ET DIABETE

A côté de ces cinquante deux cas d'association de diabète et de maladie d'Addison, la seconde venant plus souvent se greffer sur le premier que la succession chronologique inverse, nous avons cru qu'il serait également intéressant de rechercher les cas de diabète se compliquant d'une insuffisance surrénale non plus primitive comme dans l'Addison, mais secondaire, telle qu'elle apparaît dans les états d'hypopituitarisme. Nous en rapportons douze cas publiés.

*
* *

Cas 1 - LYALL & INNES - 1935 - Un homme de 29 ans, diabétique depuis deux ans et insuliné depuis avril 1933 à la dose de 80 U. par jour, présente au début de 1934 des réactions hypoglycémiques revêtant parfois une allure comitiale. La dose d'insuline est alors réduite à 48 U. et finalement supprimée fin janvier. En août et septembre 1934, le malade est hospitalisé pour douleurs abdominales. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée montre l'existence d'un état diabétique bien moins sévère qu'en 1933, lors du premier examen. Un cliché de profil du crâne montre des signes probants de tumeur hypophysaire, un dépôt opaque anormal dans la selle turcique. Dix mois auparavant l'examen radiologique avait montré "une selle turcique plutôt petite".

Cas 2 - KOTTE & VONDERAHE - 1940 - Un homme de 40 ans présente depuis cinq ans un diabète traité par l'insuline à des doses variables. Survient un coma hypoglycémique avec pâleur et sueurs; la glycémie mesurée à deux reprises s'élevant à 0 g.3I et 0 g.2I. L'autopsie révèle une nécrose de l'anté-hypophyse et une tuberculose pulmonaire diffuse.

Cas 3 - FELDMANN, ROBERTS, SUSSELMAN & LIPETZ - 1947 - Une femme de 50 ans a présenté à l'âge de 2I ans une hyperthyroïdie traitée par thyroïdectomie. A 38 ans, apparaît un diabète sucré qui nécessite l'insulation à environ 30 U. par jour en moyenne. Deux ou trois ans avant son admission, la malade ne recevait plus d'insuline, et, à partir de 1942, la glycosurie avait disparu. Pendant tout le mois de juin 1943, il existe des céphalées, de l'asthénie, des nausées. Le 1er juillet, veille de l'hospitalisation, la malade présente pendant deux heures un comportement psychique anormal avec propos incohérents et face grimaçante. A l'hôpital, on trouve une glycémie à 0 g.6I, une tension artérielle à 8-3 qui tombe à 3 lorsque la malade s'assoit, une intolérance digestive totale. Le diagnostic d'Addison, évoqué, ne peut être confirmé par les examens biologiques; on penche plutôt pour une insuffisance hypophysaire.

Malgré le traitement, les crises hypoglycémiques se répètent, et au mois d'août la malade succombe dans un coma hypoglycémique. L'autopsie révèle une hypophyse très altérée avec dégénérescence intense, les surrénales sont plus petites que normalement, avec une corticale amincie et de petits dépôts de tissu hyalin.

Cas 4 - VANDERBROEK & PERIN - 1947 - Une jeune femme diabétique depuis l'âge de 28 ans, reçoit environ 60 U. d'insuline par jour. En janvier 1944, alors âgée de 33 ans, elle fait un accouchement prématuré de six mois, non suivi de montée laiteuse. Après un retour de couches apparemment normal, s'institue une aménorrhée secondaire. L'apparition de réactions insuliniques fait abaisser la dose d'insuline. La malade meurt dans un accès hypoglycémique à l'âge de 35 ans.

Cas 5 - BASTENIE - 1949 - Une femme de 45 ans, acromégale, présente une courbe diabétique de tolérance hydrocarbonée avec glycémie à jeun aux environs de 3 G. Après un épisode infectieux aigu s'accompagnant de signes d'hypertension intracrânienne et de thrombose des sinus caverneux, la glycosurie disparaît, et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée redevient normale.

Cas 6 - MARZULLO & HANDELSMANN - 1951 - Un homme de 51 ans avait présenté, en 1942, un diabète avec hyperglycémie à 2 g.60, tension artérielle à 20-8, fond d'oeil montrant des exsudats blanchâtres et des hémorragies linéaires bilatérales. Mis à 40 U. d'insuline par jour, le malade fait trois mois plus tard une pneumonie au décours de laquelle apparaissent de l'asthénie et de l'anorexie ; on dut diminuer la dose d'insuline, ce qui n'empêche pas l'apparition d'un état hypoglycémique entraînant la mort au cours d'un coma. L'autopsie révéla une nécrose hypophysaire et une atrophie testiculaire.

Cas 7 - WILLIAMS - 1952 - En 1934, une femme de 27 ans présente un diabète sucré traité par le régime et l'insuline. En 1944, elle reçoit 12 U. d'insuline par jour ; en 1948, 60. Devenue enceinte en novembre 1948, la malade présente, en février 1949, des réactions insuliniques obligeant à abaisser les doses d'insuline d'abord à 40 U. puis à 15. Hospitalisée dans le coma hypoglycémique, la malade succombe malgré le traitement d'urgence. A l'autopsie, on constate une nécrose hypophysaire.

Cas 8 - ISRAEL & CONSTON - 1952 - Une femme de 32 ans, diabétique depuis l'âge de 14 ans, et qui, en dix ans, a eu cinq grossesses, présente en 1947, lors de son quatrième accouchement, une hémorragie massive nécessitant une transfusion d'urgence. Quelques mois plus tard, les besoins insuliniques commencent à diminuer du fait de réactions répétées, et en mai 1948, soit cinq mois après l'accouchement, l'insuline est supprimée. Dans la suite la glycémie déterminée tous les mois, varie entre 0 g.79 et 1 g.05. Au cours de sa dernière grossesse la malade est très fatiguée. En avril 1949, elle subit une césarienne classique ; quelques minutes après l'incision, et une minute après l'extraction d'un enfant vivant, la femme devient dyspnéique, perd connaissance et ne peut être réanimée. A l'autopsie, on trouve une nécrose de l'antéhypophyse et une atrophie de la corticale des deux surrénales.

Cas 9 - POULSEN - 1953 - Une femme, diabétique depuis l'âge de 9 ans, présente en 1945, à trente ans, une rétinopathie. Après un accouchement en 1945, elle fait une maladie de Simmonds typique entraînant une hypersensibilité insulinoïque et la disparition de la tendance à l'acidose. En 1949, la rétinite avait régressé, pour disparaître deux ans plus tard.

Cas 10 - CAUGNEY & GARROD - 1954 - Une femme, fait, à l'âge de 32 ans, au cours de son deuxième accouchement, une hémorragie du post-partum. La montée laiteuse ne se fait pas; les règles réapparaissent au bout de trois mois, peu abondantes, irrégulières pour finalement cesser à l'âge de 39 ans. A 44 ans, la malade présente un diabète sucré stabilisé avec une dose d'insuline ordinaire ne dépassant pas 24 U. A 52 ans, au décours d'une forte grippe, un coma s'installe cinq heures après l'injection de 10 U. d'insuline, et cela malgré une prise alimentaire normale (petit déjeuner, déjeuner). Elle reprend connaissance après une perfusion intra-veineuse de 100 cm³ de glucose à 50 %. La suppression d'insuline est suivie, 48 heures plus tard, de torpeur et acidose, avec une glycémie à 4 g. ; mais l'injection de 10 U. d'insuline entraîne l'hypoglycémie. La pilosité pubienne est absente, et les examens biologiques confirment le diagnostic d'hypopituitarisme avec insuffisance surrénalienne secondaire. Après plusieurs crises hypoglycémiques, le diabète est assez bien équilibré avec l'insuline et la cortisone.

Cas 11 - MENCER MARTIN & POND - 1954 - Il s'agit d'une insuffisance hypophysaire associée à un diabète.

En 1923, une femme de 21 ans présente un diabète traité par le régime et deux injections quotidiennes de 20 U d'insuline. Après la deuxième grossesse, en 1937, absence de montée laiteuse, et les règles deviennent irrégulières, peu abondantes, pour cesser totalement sans aucun signe de ménopause. Apparaissent alors de la faiblesse, de l'irritabilité, de la frilosité et une raréfaction de la pilosité pubienne et axillaire, de la bouffissure de la face et des paupières, une augmentation pondérale. On porte le diagnostic de myxoedème et on commence le traitement par l'extrait thyroïdien. En 1940, avec 33 unités d'insuline, la malade fait des réactions hypoglycémiques qui obligent à abaisser les doses. En 1952, celles-ci sont réduites à 8 U. d'insuline ordinaire et à 4 U. d'IPZ sans supprimer totalement les réactions. L'hypersensibilité insulinoïque, l'intolérance à la thérapeutique thyroïdienne, les antécédents et les signes cliniques font porter le diagnostic provisoire d'insuffisance hypophysaire. Un examen humoral complet montre alors une hypercholestérolémie, un métabolisme basal à - 38 %, une fixation insuffisante d'iode-radio-actif. L'élimination des 17 céto-stéroïdes urinaires est abaissée, 1,1 à 0,6 mg. par 24 heures; mais par contre l'excrétion des corticostéroïdes est aux environs de la normale. On met la malade à la cortisone buccale à la dose de 12,5 mg. deux fois par jour, et à l'extrait thyroïdien 0 g.10 par jour. L'amélioration est rapide, mais il faut augmenter l'insuline. Le diabète est cependant plus stable, sans hypoglycémie, mais avec cétonurie transitoire.

Cas 12 - LEVIN - 1954 - Il s'agit d'un "phénomène de Houssay" chez un homme qui, à 56 ans, présente depuis quinze ans, un diabète insuliné. A la suite

d'un accident cérébrovasculaire, apparaissent une frilosité marquée, des sueurs profuses, une perte de la libido, des accès d'hypoglycémie, malgré la réduction de la dose d'insuline de 50 à 20 U. d'IPZ ; finalement, et même avec le seul régime, la glycosurie a disparu. Aux signes cliniques d'hypopituitarisme, s'ajoute l'effondrement de la F.S.H. dans les urines, devenue indosable. Par contre, la chute des éosinophiles après adrénaline et après ACTH est normale. Le malade reçoit un traitement d'entretien quotidien de 12,5 mg. de cortisone, 30 mg. d'extrait thyroïdien et 10 mg. de méthyltestostérone, jusqu'au décès survenu lors d'un second accident cérébral.

* * *

ETUDE CLINIQUE

De notre observation, des éléments fournis par les cas publiés dans la littérature et exposés précédemment, essayons de tirer quelques traits communs à ces associations de maladie d'Addison et de diabète d'une part, d'hypopituitarisme et de diabète d'autre part. A notre matériel documentaire s'ajoutent les sept malades étudiés par WORTHAM et HEAD STREAM en 1954, diabétiques présentant des complications oculaires et vasculaires, chez qui une surrénalectomie bilatérale, suivie d'un traitement substitutif temporaire assura un état général ultérieur satisfaisant.

*
* *
*

Mais avant d'aborder l'étude détaillée du tableau clinique de ces associations morbides, dégageons-en d'abord quelques points. Tout d'abord, parmi les travaux cités par nous, certains demeurent inutilisables. En effet, sur les 49 cas d'association de diabète et d'Addison, cinq fois, le double diagnostic porté ne se retrouvait ni dans l'histoire clinique, ni dans les stigmates biologiques.

Dans deux cas, en dehors d'une hypersensibilité insulinaire constatée peu avant le décès, le diagnostic d'Addison ne pouvait être fait cliniquement.

Dans les quatre premiers cas, rapportés avant l'ère insulinothérapique, le diabète existait bien, et il a été fait mention des lésions anatomiques retrouvées à l'autopsie, bien que chez l'un de ces malades, celui de RABE, le diagnostic avait hésité entre la maladie d'Addison et la cirrhose bronquée.

Le même tableau se retrouve dans les publications concernant l'association diabète sucré-hypopituitarisme. Seules les observations de FELDMAN, d'ISRAEL & CONSTON, de CAUGHEY & GARROT, de MENCER MARTIN & POND, nous apportent des données cliniques et biologiques suffisamment détaillées.

Les observations utilisables attestent de façon indiscutable l'authenticité de la coexistence des deux affections, diabète et Addison. L'expérimentation a par ailleurs maintes fois prouvé, après surrénalectomie, la possibilité de survie chez des animaux antérieurement rendus diabétiques par pancréatectomie, chirurgicale ou chimique, dès l'instant où un traitement substitutif assure l'équilibre électrolytique.

Ajoutons enfin que les observations publiées peuvent se répartir en deux groupes :

I - Maladie d'Addison survenant chez des diabétiques.

2 - Diabète sucré se greffant sur une maladie d'Addison préexistante.

La survenue simultanée est signalée, mais dans des observations douteuses.

I - Le diabète a précédé la maladie d'Addison -

Cette succession chronologique des faits se retrouve chez 25 malades dont II vivaient encore au moment de la parution de leur observation.

De plus, un écart minimum d'un an s'est écoulé entre l'établissement des deux diagnostics ; cependant, dans la majorité des cas, cet écart est beaucoup plus prolongé. C'est ainsi que chez le malade de SIMPSON, le diagnostic d'Addison fut fait 21 ans après celui de diabète ; chez le malade de CRAMPTON, l'écart a été de 20 ans ; chez celui de THORN, l'écart est de 15 ans et de 13 ans dans les cas de WARD, de UMBER ; de 10 ans chez un malade de MARKOVITZ ; de 9 et 8 ans respectivement chez les malades de SPRAGUE.

Sauf dans les cas de UNVERRICHT et de CRISPELL, où le diagnostic d'Addison a été fait quelques jours avant le décès, dans tous les autres cas, la mort est survenue trois mois au moins après le diagnostic d'Addison . MARKOVITZ aurait suivi pendant douze ans le malade atteint des deux affections BERNSTEIN pendant huit ans. Nous retrouvons cette coexistence suivie pendant cinq ans chez deux malades, quatre ans chez deux autres, trois ans chez cinq autres et deux ans chez quatre autres.

De plus, certains malades ont été l'objet de publications de la part de deux groupes d'auteurs différents. Le malade étudié par BLOOMFIELD en 1939, voyait son cas rapporté par BERNSTEIN en 1948 : le malade décrit par WARD & PARKINS en 1950 était étudié par LEVY en 1952 ; les deux cas de STANTON avaient été antérieurement rapportés par JOSLIN.

Dans ce premier groupe, nous trouvons également le malade de ROGOFF un homme de 25 ans, diabétique depuis l'âge de 20 ans, qui, sur sa demande avait subi en 1934, à trois mois d'intervalle, une énérvation surrénalienne bilatérale ; quelques jours après le deuxième temps opératoire, surviennent des nausées et vomissements persistants, malgré les extraits surrénaliens. Puis apparait une asthénie croissante s'accompagnant de vertiges au moindre effort. Six mois plus tard, le tableau d'Addison est typique, alors que le diabète continue à nécessiter la même dose d'insuline qu'avant les interventions. La glycémie oscille autour de 4 g. avec, par intermittence, des réactions à l'insuline. Malgré le traitement, l'état s'aggrave, l'asthénie et les troubles gastro-intestinaux s'intensifient, les réactions hypoglycémiques se reproduisent même à des doses de 5 U. et la mort survient, un an après la deuxième énérvation surrénalienne, dans le coma hypoglycémique.

Cette observation résume à peu près complètement le tableau clinique réalisé par cette association Addison chez un diabétique. En effet, celle-ci se caractérise au début par :

I - une amélioration apparemment spontanée du diabète, avec diminution de la glycosurie ;

2 - la persistance, ou l'aggravation de l'asthénie ;

3 - l'apparition d'une hypersensibilité à l'insuline, amenant une diminution des doses.

L'amélioration apparente du métabolisme glucidique est en effet l'une des premières manifestations de la greffe de l'insuffisance surrénalienne sur un diabète. C'est souvent le malade lui-même, qui, éprouvant des malaises divers, crampes, somnolence, vertiges, mouvements convulsifs, diminue spontanément sa dose d'insuline, et constate, malgré cela que l'état diabétique ne s'aggrave pas, même avec des écarts de régime.

L'asthénie, d'installation progressive, s'accentue rapidement en l'absence de traitement, jusqu'à interdire toute activité au malade ; elle s'accompagne d'asthénie psychique et d'insuffisance génitale.

La mélanodermie est d'apparition tardive, d'installation progressive, de topographie cutanéomuqueuse, reproduisant la classique pigmentation addisonienne.

Les troubles gastro-intestinaux, précoces ou tardifs se retrouvent pratiquement chez tous les malades, et sont très caractéristiques :

- anorexie intense,
- nausées et vomissements fréquents.

Sur ce fond permanent, s'ajoutent de fréquentes crises douloureuses paroxystiques, épigastriques ou lombo-abdominales, avec vomissements et diarrhée. Chez deux malades (MAC CULLAGH, MARKOVITZ), la survenue d'une crise paroxystique s'accompagnait de signes pouvant en imposer pour un syndrome abdominal aigu et conduisant à une laparotomie exploratrice, naturellement négative. Les deux malades ont survécu à l'intervention qui, par sa négativité, orienta vers la possibilité d'une maladie d'Addison et fit entreprendre un bilan humoral concluant.

L'amaigrissement est important et rapide, l'hypotension artérielle constante, accompagnée parfois d'hypotension orthostatique.

L'examen biologique confirme le diagnostic ; on retrouve une déficience des minéralocorticoïdes mise en évidence par une élimination urinaire accrue de chlorure de sodium et d'eau, une baisse de la chlorémie et de la natrémie, une élévation de la kaliémie, un test de Robinson positif, une déficience du groupe métabolique traduit surtout par une diminution des II corticostéroïdes urinaires, une diminution également du groupe androgène se traduisant par une baisse des I7 cétostéroïdes urinaires ; les II corticostéroïdes étaient cependant normaux chez deux des malades (ADLER, WARD).

Par contre, l'hyperglycémie persiste malgré l'amélioration apparente du diabète. D'une façon générale, la glycémie est extrêmement instable après l'installation de la maladie d'Addison. C'est ainsi que chez le malade de SIMPSON cependant insuliné, apparurent en l'espace de quelques jours, des glycémies de 3 g.71, 0 g.56 et 15 g.40. Ce même malade après une injection de 100 U. d'insuline, présentait à 16 heures, une glycémie de 9 g.17, passait à 18 heures à 4 g.95 ; à 22 heures à 0 g.61 et le lendemain matin à 0 g.45.

Il en est de même de l'hypersensibilité insulinique toujours imprévisible. Un malade de SPRAGUE faisait des réactions avec 2 U. d'insuline et cela bien que la glycémie variait entre 4 g.92 et 0 g.40.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée garde son allure diabétique. Le malade de BRESLAW, par exemple, avec une glycémie à jeun, de 1 g.59, présentait une demi-heure après l'ingestion de glucose une glycémie de 2 g.20 ; une heure après, de 3 g.32 ; deux heures après de 3 g.47 et trois heures après de 3 g.92.

*
* *

Quelle est l'évolution de ces malades diabétiques une fois installée la maladie d'Addison ? Sur les 25 malades de ce groupe, onze étaient décédés au moment de la publication. Comme nous l'avons signalé plus haut, sauf dans deux cas, la mort n'est survenue qu'après un délai minimum de trois mois après le diagnostic d'Addison. Le malade de BERNSTEIN a survécu huit ans, celui de SIMPSON six ans ; trois autres malades trois ans.

Cependant, dans les dix cas publiés postérieurement à 1950, nous ne trouvons que trois décès, dont l'un après une survie de cinq ans, l'autre de douze ans. On peut juger le recul insuffisant, bien que, à la date de leurs publications, STANTON avait suivi l'un de ses malades pendant cinq ans, et McL BLAIRD, le sien, pendant quatre ans. Avec un traitement bien conduit, et sous surveillance médicale stricte, ces malades ont pu avoir une activité normale.

II - Maladie d'Addison suivie de diabète -

Ce groupe comporte treize malades, dont sept vivaient encore au moment de la parution des observations. Chez trois d'entre eux, le diagnostic de diabète a été porté dans les semaines qui ont suivi le diagnostic d'Addison ; CROOKE & RUSSELL posèrent le diagnostic de diabète un mois après celui d'Addison, mais pendant cet intervalle, trois glycémies faites en l'espace de dix jours ont donné des chiffres inférieurs à 0 g.70 , sans glycosurie. SIMPSON a fait le diagnostic d'Addison chez son malade au début de 1947, alors qu'il ne présentait pas de glycosurie, et en février 1947, la glycémie était à 1 g.05 et en mars à 0 g.90 ; en juin, on découvre un diabète avec glycémie à 3 g.50 .

TEICHMANN & LEUPOLD ont porté le diagnostic d'Addison en avril 1953, mais il existait depuis de nombreuses années une pigmentation et une hypotension ; le diabète se manifesta de façon explosive par un coma diabétique survenu en septembre 1947, soit quatre mois plus tard.

Dans les dix autres cas, le diagnostic de diabète a été établi un an au moins après le diagnostic d'Addison. Le délai est de quatre ans chez le malade de THORN & CLINTON ; de trois ans chez ceux d'ERNBERG, LOWRIE, REDFERN, GURLING, RACKOW. Lors du diagnostic d'Addison, le malade de VANBUCHER était aglycosurique avec une glycémie à 1 g.19 (février 1949) ; cependant l'auteur fait remonter le début de la maladie à 1946 . Le traitement spécifique fit apparaître une glycosurie et le test de tolérance au glucose, pratiqué alors, donna à deux reprises un tracé diabétique.

Chez trois malades, la glycémie était pratiquement normale au premier examen : 1 g. (RHIND & WILSON) ; 1 g.15 (SIMPSON) ; 1 g.19 (VAN BUCHER) ; chez tous les autres malades, la glycémie était inférieure à 0 g.90

De plus, dans certaines observations, le métabolisme glucidique avait été surveillé d'assez près. C'est ainsi que, dans le cas de RHIND & WILSON, outre la glycémie, la glycosurie avait été recherchée trente-six fois avant que l'on ne découvre le diabète. THORN avait pratiqué douze glycémies et deux hyperglycémies provoquées avant la découverte du diabète. JONAS fait état de deux épreuves d'hyperglycémie provoquée et SIMPSON publie des courbes comparatives de test de tolérance aux glucides et à l'insuline, avant et après le diagnostic du diabète de son malade.

*
* *

Comment se présente, cliniquement, le diagnostic de diabète greffé chez un Addisonien ? La malade de SOFFER, avec une maladie d'Addison apparemment équilibrée, présenta brusquement une polydipsie avec polyphagie et polyurie qui fit porter le diagnostic de diabète.

C'est après deux ans d'évolution d'une maladie d'Addison traitée que la malade de JONAS présenta une aggravation de l'état général avec asthénie, anorexie, aménorrhée et polyurie. Les examens de laboratoire mirent en évidence l'existence d'un diabète.

Malgré un traitement satisfaisant, le malade de SIMPEON devait présenter une poussée d'asthénie avec soif et polyurie qui amena la découverte du diabète.

La malade de GURLING & RACKOW, Addisonienne depuis trois ans, présenta à la seizième semaine d'une grossesse, une somnolence et des nausées matinales. L'examen systématique révèle une glycosurie avec glycémie correspondante à 1 g.65 . Le test de tolérance au glucose donne un tracé de type diabétique.

Chez la malade de KNOWLTON & KRITZLER, le diabète fut découvert de façon fortuite : La maladie d'Addison était connue depuis quinze mois, et à trois reprises les taux glycémiques avaient été 0 g.86 ; 0 g.74 ; 0 g.67 . Une glycémie de contrôle s'éleva, à la surprise de tous, à 3 g.08 et la recherche du sucre dans les urines montra une glycosurie à 4 plus.

Chez notre malade, le diagnostic de diabète fut également inattendu. La première manifestation diabétique avait été chez le malade de TEICHMANN, un coma diabétique.

Chez tous les autres malades, le diabète fut découvert au cours d'une poussée d'asthénie, d'anorexie avec amaigrissement faisant redouter une crise addisonienne.

Chez tous ces malades également, le diagnostic de diabète s'est confirmé en cours d'évolution par la persistance d'hyperglycémie et de la glycosurie, et par l'allure diabétique des courbes d'hyperglycémie provoquée.

Chaque fois, dès le début, on trouve une extrême sensibilité à l'insuline. Sauf la malade de RHIND & WILSON qui put tolérer jusqu'à 60 U. d'insuline avant de présenter sa première réaction hypoglycémique, les autres

malades réagirent à des doses de l'ordre de 10 U. Autre particularité, une fois l'équilibre atteint après un premier traitement, il fut souvent nécessaire d'abaisser la dose d'insuline.

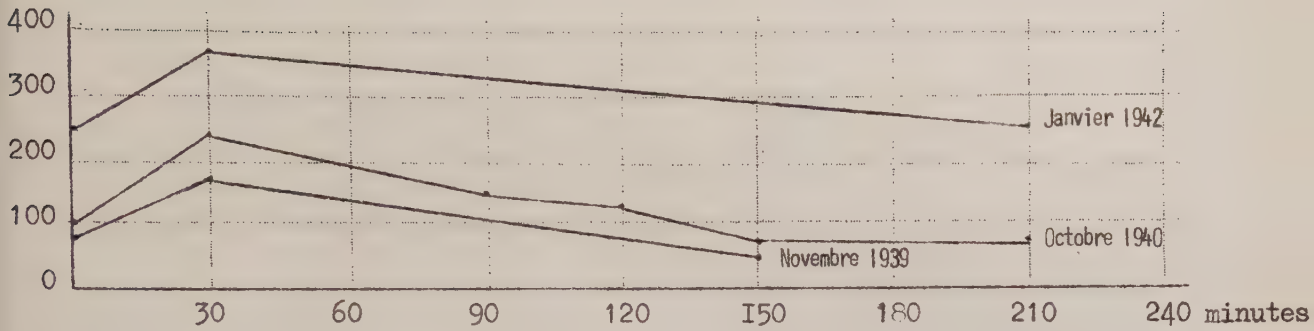
Quant à la mort, elle a été due deux fois par coma post-insulinique (RHIND & WILSON, CROOKE & RUSSEL) une fois par coma hypoglycémique avec ascite et ictère par rétention (ERNBERG) une fois par mort subite après un épisode infectieux banal (JONAS), une fois en poussée addisonnienne avec acidocétose et insuffisance cardiaque (KNOWLTON & KRETZLER) enfin une fois à la suite d'une péricardite sérofibrineuse (VAN BUCHEM).

L'autopsie pratiquée dans ces six cas révéla une double atrophie surrénalo-pancréatique. Chez le malade d'ERNBERG, existait une masse caséuse comprimant le pédicule hépatique et chez la malade de VAN BUCHEM, on constata une péricardite d'étiologie inconnue.

* *
* *

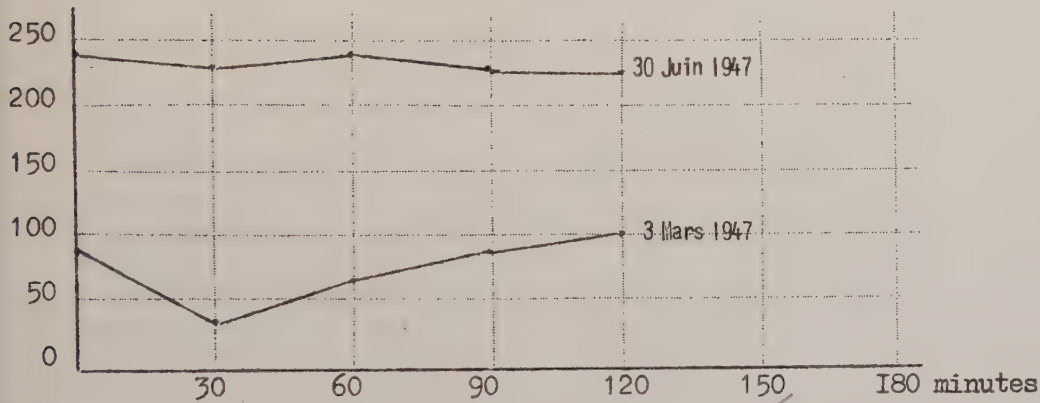
DEBUT DE DIABETE CHEZ UN ADDISIONNIEN

(in THORN & CLINTON - J. Clin. Endoc. 3/335 - 1943)



÷

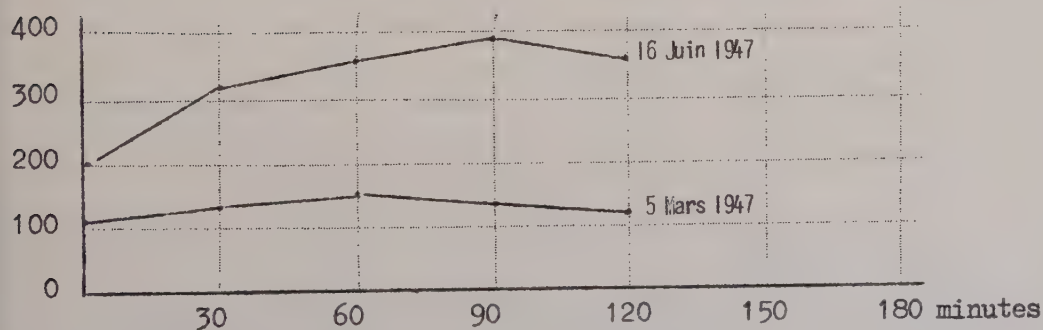
TEST DE SENSIBILITE A L'INSULINE



÷

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

(in SIMPSON - J. Clin. Endoc. 9/403 425 May 1949)



DIAGNOSTIC - EVOLUTION ET PRONOSTIC

Cliniquement, le diagnostic positif d'une maladie d'Addison surajoutée à un diabète préexistant, se base sur l'existence d'une mélanodermie associée aux autres signes Addisoniens classiques, c'est-à-dire à l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, l'hypotension, et surtout l'hypersensibilité à l'insuline. C'est en effet devant la constatation de la diminution progressive et marquée de la dose d'insuline et l'apparition d'accidents hypoglycémiques avec des doses minimales, que nombre de malades, et leurs médecins traitants, se sont inquiétés.

La mélanodermie ne pose pas de problème diagnostique différentiel, sauf en cas d'hépatomégalie associée, qui pourrait faire discuter de l'hémochromatose. Mais la pigmentation du diabète bronzé diffère de celle de l'Addison : c'est une pigmentation brune, brun grisâtre, mine de plomb, de teinte homogène avec parfois des éléments hyperpigmentés ou dépigmentés, occupant la face dorsale de l'avant-bras, de la main, les régions malaires, mais respectant paumes et plantes. Elle ne prédomine pas non plus au niveau des cicatrices ou des régions normalement pigmentées, découvertes, et épargne classiquement les muqueuses. Dans deux observations cependant une hémochromatose a été constatée, et chez un malade de UHRY, BOULIN & LABBE, à la cirrhose bronzée s'ajoutaient des stigmates d'insuffisance surrénale.

L'hypersensibilité à l'insuline peut évoquer également une insuffisance hypophysaire ; de toute façon, le bilan humoral tranche le problème.

La survenue du diabète chez un Addisonien reproduit cliniquement les symptômes d'une poussée d'Addison et ce n'est pratiquement qu'un diagnostic de laboratoire.

Comme l'a écrit Monsieur le Professeur DE GENNES " la possibilité d'un diabète latent ne peut jamais être écartée et les associations de maladie d'Addison et de diabète ne sont pas exceptionnelles, et peuvent expliquer certaines formes d'insuffisance surrénale grave sans hypoglycémie ".

L'étude du cycle glycémique pratiquée systématiquement chez tout Addisonien, avant l'instauration de toute thérapeutique révélera l'existence du diabète.

*
* *

La moyenne de survie calculée sur l'ensemble des cas publiés est d'environ trois années. La cortisonothérapie semble cependant avoir amélioré l'évolution de cette association morbide. Le recul est encore insuffisant pour

permettre une estimation précise. Il semble bien toutefois qu'avec un traitement bien conduit, la survie prolongée n'est non seulement possible, mais encore qu'une vie active normale peut être obtenue pour ces malades ; on a même vu, dans le cas de GURLING & RACKOW, une grossesse menée à bien.

Cependant, ces malades nécessitent une surveillance médicale étroite, et le maniement de l'insuline ne se fera qu'avec la plus grande prudence. Tout stress, infection, surmenage, si on ne peut les éviter, doit inciter à redoubler de vigilance et de prudence.

*
* *

Anatomopathologie - Parmi les cas de coexistence de diabète et de maladie d'Addison, vingt six ont donné lieu à des autopsies dont nous avons étudié le protocole.

Six observations comportent une atteinte tuberculeuse avec caséification des surrénales. Dans un septième cas, si les surrénales n'étaient qu'atrophées, il existait néanmoins d'autres localisations bacillaires.

Dans tous les autres cas, on peut mettre en évidence une atrophie ou une sclérose des surrénales, réalisant " un état analogue à la nécrose toxique du foie plutôt qu'une atrophie simple ". La glande est envahie par un tissu fibreux dans lequel il est parfois difficile, voire impossible, de distinguer des vestiges de tissu surrénalien vivant ou en régénérescence avec infiltration lymphocytaire.

Les lésions pancréatiques associent la sclérose et un certain degré d'atrophie.

Dans trois cas on a trouvé des lésions hypophysaires à type de fibrose en foyer.

*
* *

T A B L E A U R E C A P I T U L A T I F

DIABETE PRECEDANT LA MALADIE D'ADDISON

*

	A	B	C	I N S U L I N E	
				a	b
NVERRICHT	H 32 (*)	26	32		
MBER	(F 52	50	51		
	H 70	53	69		
OGOFF	H 25 (*)	20	24		
c CULLAGH	?				
ICKELL	H 37	29	35	120	0
EVITT & MURPHY	F 28 (*)	24	28	30	10
DLER	F 20	17	19	70	45
OETSCH	F 59 (*)	55	58	45	25
ERNSTEIN	F 39 (*)	30	31	56	4
	(F 40 (*)	29	37	40	44
PRAGUE	) F 31 (*)	29	30	20-30	20-30
	(H 59 (*)	47	56		
RAMPTON	F 63 (*)	40	60	30	8
SIMPSON	H 37 (*)	11	32	72	24
KAISER	F 61	51	57	40	0-20
ARD-PARKINS	H 44	28	41	60	40
CRISPELL	F 19 (*)	13	19	50	
BRESLAW	F 54 (*)	48	52	15	35
THORN	F 42	25	40	40	20-36
	(H 12	2 1/2	10	25	44
STANTON	F 48	28	43	46	36
ACLE and BAIRDS	F 42	23	38	60	48
	(F 35	28	32	15	35
ARKOWITZ	H 39 (*)	17	27	45	10

A = âge au moment de la publication, ou du décès (*)

B = âge au moment du diagnostic du diabète

C = âge lorsque fut fait le diagnostic d'Addison

a = dose avant l'installation de la maladie d'Addison

b = dose après

- d° -

*

MALADIE D'ADDISON PRECEDANT LE DIABETE

	A	B	C	D
CROOKE & RUSSELL	H 16 (*)	16	16	10
RHIND & WILSON	F 33 (*)	32	33	48
THORN & CLINTON	H 35	23	27	8-15
JONAS	F 21 (*)	18	20	30-14
ERNNBERG	H 47 (*)	43	46	20- 0
LOWRIE & REDFERN	F 34	30	33	14
SOFFER	H 45	42	44	10
KNOWLTON & KRITZLER	F 29 (*)	22	23	6
SIMPSON	H 27	20	20	34
VAN BUCHEM	H 48 (*)	45	48	16
GURLING & RACKOW	F 28	24	27	32-12
GILBERT DREYFUS &) FRED SIGUIER)	H 53	51	53	0
TEICHMANN & LEOPOLD	F 49	49	49	20

A = âge à la date de la publication, ou du décès (*)

B = âge au moment du diagnostic d'Addison

C = âge lorsque se greffe le diabète

D = dose moyenne d'Insuline

PHYSIOPATHOLOGIE

La fonction glycorégulatrice dépend de deux systèmes antagonistes qui sont constamment équilibrés entre eux chez le sujet normal :

L'un de ces systèmes est hyperglycémiant et comprend :

- l'hypophyse,
- la corticosurrénale (par sécrétion des 11 oxycorticostéroïdes)
- la médullosurrénale* (par l'intermédiaire de l'adrénaline)
- et par certaines cellules et îlots de Langerhans.

L'autre système, hypoglycémiant, est assuré par :

- le pancréas (cellules beta des îlots de Langerhans. Il est classiquement admis que le diabète sucré est la conséquence d'un déséquilibre entre le système hyperglycémiant et le système hypoglycémiant : déficit relatif d'insuline, ou suprématie du couple hypophyso-surrénal.

L'utilisation tissulaire du glucose est sous la dépendance d'un enzyme, l'hexokinase, qui favorise la transformation du glucose en glucose-6-phosphate. L'hypophyse et la corticosurrénale agiraient en bloquant l'hexokinase. L'insuline interviendrait en levant la double inhibition hypophyse-corticosurrénale.

HOUSSAY, le premier, avait démontré expérimentalement que l'hypophysectomie atténuait le diabète. LONG & LUCKENS ont longuement étudié l'influence de la surrénalectomie sur l'évolution du diabète expérimental. Ces auteurs ont pu, en particulier, maintenir en survie pendant cinq semaines, un chien privé de pancréas et de surrénales.

Le déficit absolu ou relatif d'insuline entraîne une augmentation de la glycogénolyse, une diminution de l'utilisation du glucose musculaire, une augmentation de la néoglycogénèse et du métabolisme protidique.

Dans la maladie d'Addison, au contraire, si l'utilisation du glucose musculaire est normale, il y a à la fois diminution de la glycogénèse hépatique, et réduction de la néoglycogénèse et de la glycogénolyse.

Ces effets antagonistes expliquent l'apparente atténuation du diabète par la maladie d'Addison.

Tant que le diabète évoluait isolément, les glucocorticoïdes intervenaient en favorisant le blocage hypophysaire de l'hexokinase ; la maladie d'Addison installée, l'absence des glucocorticoïdes va expliquer :



- l'abaissement de la glycémie, d'où l'apparente amélioration clinique du diabète ;
- la grande sensibilité vis-à-vis de l'insuline. L'hypoglycémie provoquée par l'insuline n'est plus corrigée - ou est corrigée insuffisamment - par le système compensateur surrénalien.

Mais la constitution d'un diabète chez un Addisonien s'explique difficilement sous l'angle purement physiopathologique. Il n'est donc pas illogique d'admettre, comme l'ont fait remarquer plusieurs auteurs, que la maladie d'Addison peut cacher un diabète latent.

La plupart des malades d'Addison réalisent plus un hypocorticisme qu'un acorticisme, il est vraisemblable que la minime sécrétion surrénalienne persistante doit permettre à l'hypophyse, en l'absence d'insuline, de manifester ses propriétés hyperglycémiantes.

Par ailleurs, dans l'apparition tardive d'un diabète sucré chez un Addisonien traité, ne peut-on pas dans une certaine mesure incriminer l'effet de la thérapeutique, en particulier chez les malades soumis à la cortisone ?

*
* *

En fait, l'étude minutieuse des cas d'association diabète sucré - Addison publiés ne nous apporte aucune preuve d'une relation de causalité entre les deux affections.

Nous ne trouvons pas le moindre indice d'unicité anatomopathologique; les lésions surrénaliennes, nous l'avons vu, sont très polymorphes ; lorsqu'elles existent, les lésions pancréatiques sont sans analogie aucune avec celles des surrénales.

La fréquence de la tuberculose pulmonaire chez les diabétiques est bien établie. Le diabète peut-il favoriser la localisation surrénalienne de la bacillose ? La néoglycogénèse accrue de façon permanente chez le diabétique peut-elle rendre compte, à la longue, d'un épuisement des surrénales ? Autant d'hypothèses plausibles, mais que les éléments que nous avons rassemblés sont impuissants à éclaircir; autant de problèmes dogmatiques et pratiques qui, en l'état actuel de nos connaissances, demeurent encore sans solution.

L'empirisme, et, surtout, l'observation clinique, permettent cependant d'aborder le problème thérapeutique avec un certain optimisme, et de le résoudre au mieux de l'intérêt du malade. C'est à la thérapeutique de l'association diabète-sucré-Addison que nous consacrerons les pages qui terminent notre travail.

*
* *



THERAPEUTIQUE

Deux points sont à retenir dans le traitement des sujets présentant à la fois une maladie d'Addison et un diabète sucré associé :

- 1 - l'extrême sensibilité insulínique de ces malades,
- 2 - la grande fragilité de leur équilibre hydro-électrolytique, équilibre qui résiste difficilement à tout "stress".

Ceci étant posé, le traitement doit utiliser les schémas thérapeutiques classiques des deux affections, en combinant l'utilisation de l'insuline associée au régime d'une part, la cortisone et l'acétate de désoxycorticostérone d'autre part.

La dose moyenne de cortisone préconisée par la plupart des auteurs semble être de l'ordre de 15 à 25 mg. de cortisone buccale par jour ; si l'hydrocortisone est préférée, la dose quotidienne est de l'ordre de 10 mg.

La dose d'entretien de DOCA semble être d'environ 2 à 3 mg. par jour, ce qui peut être assuré par la méthode des implants de pellets hormonaux.

L'insuline doit être maniée avec la plus grande prudence, en commençant par des doses faibles progressivement élevées en tâtant la sensibilité de chaque malade. La cortisone augmente les besoins en insuline, et d'après THORN, chaque 20 mg. de cortisone fait doubler la dose d'insuline. De plus, la posologie doit être régulièrement révisée, et modifiée chaque fois que le besoin s'en fait sentir.

THORN préconise un régime riche en protides et en glucides, et conseille des repas fréquents.

La testostérosc est un traitement d'appoint utile chez les malades qui présentent un amaigrissement important et chez les malades de sexe masculin. La vitaminothérapie associée est à conseiller.

Ces malades doivent demeurer sous une surveillance constante et de plus seront eux-mêmes éduqués, afin de surveiller les signes d'apparition d'une hypoglycémie qui devra être corrigée d'urgence.

De même, en période de stress, infection, fatigue intellectuelle, la surveillance redoublera.



- CONCLUSIONS -



I - Pour rare qu'elle soit, l'association diabète sucré et maladie d'Addison est une réalité prouvée par un certain nombre de cas authentiques, auxquels nous ajoutons une nouvelle observation.

II - Dans la majorité des cas, la maladie d'Addison s'est installée sur un diabète évoluant depuis de nombreuses années, cependant un certain nombre de cas ont présenté l'évolution inverse, un diabète sucré apparaissant chez un Addisonien. Il est possible que, dans certains cas, un diabète latent puisse avoir échappé au moment du diagnostic d'Addison. En fait, le diabète est survenu après trois et même quatre ans d'évolution de maladie d'Addison, et cela chez des malades ayant été soumis à des vérifications répétées de la glycémie. Il paraît donc souhaitable que chez tout addisonien soit faite systématiquement une étude du cycle glycémique, souvent seule capable de révéler un diabète latent.

III - Si la mort a été l'aboutissement inexorable et rapide dans un certain nombre de cas, l'association diabète sucré-maladie d'Addison, avec un traitement bien conduit, est compatible non seulement avec une survie prolongée, mais avec une vie active normale, voire même avec l'évolution heureuse d'une grossesse.

IV - Cette association comporte-t-elle également des applications thérapeutiques ? Le bénéfice tiré par certains diabétiques graves de la surrennectomie suivie d'hormothérapie substitutive permettrait de répondre par l'affirmative.

V - Malgré les incertitudes pathogéniques qui planent encore sur le diabète, il semble bien que l'association des deux affections soit purement fortuite, rien ne nous permettant de conclure, soit à une interrelation possible, comme cela a été invoqué dans le syndrome de SCHMIDT, soit à une étiologie toxique ou virale commune.

VI - Le problème thérapeutique posé par la coexistence des deux affections n'est nullement insoluble. Chacune répond au traitement substitutif classique. L'état d'équilibre est délicat à conserver, mais une surveillance stricte de ces malades doit permettre de les maintenir dans un état général satisfaisant.



Vu :

Le Président,

Signé : BINET

Vu :

Le Doyen,

Signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Signé : Jean SARRAILH

*

BIBLIOGRAPHIE

ADLER -

Atypical Addison's disease associated with Diabetes mellitus.
New England J. Med. 237, 805, 808; 1947.

ALEXANDER -

Fatal hypoglycemia in a diabetic patient with pituitary necrosis.
B.M.J. 1. 1416, 1953.

ALLEN -

Association of diabetes mellitus and Addison's disease.
Proc. Staff Med. Mayo Clinic. 5. 349, 1930.

ARMSTRONG -

Effect of testosterone propionate in a patient with Diabetes mellitus
and Addison's disease.
J. Clin. Endoc. 4.23.29, 1944.

ARNETT S.H. -

Addison's disease and Diabetes Mellitus occurring simultaneously.
Arch. Int. Med. 39, 698, 704, May 1927.

BASTENIE P.A. -

Congrès International de Thérapeutique 1949, p. 211.

BAIRD Ian Mc LEAN, MUNRO D.S. -

Addison's disease with diabetes mellitus a case treated with cortisone.
Lancet 1 962, 944, May 8, 1954.

BERNSTEIN D.E. -

Diabetes mellitus followed by Addison's disease and hypothyroidism
simulating panhypopituitarism.
J. Clin. Endoc. 8, 687, 693; 1948.

BICKELO O.G. -

Diabète pancréatique sévère devenu aglycosurique à l'occasion du déve-
loppement d'une maladie d'Addison.
Helvet Med. Acta 12. 281, 283; 1945.



BINET L. -

Hypophyse et diabète.

Presse Med. Déc. 12, 1934.

BLOODWORTH, KIRKENDALL & CARR -

Addison's disease and Myxoedema.

J. Clin. Endoc. Metab. 14, 540, 553; 1954.

BLOOMFIELD A.L. -

Coincidence with Diabetes Mellitus and Addison's disease.

Bull. John Hopkins Hosp. 65, 456, 465; 1939.

BOULIN & UHRY -

Congrès International de Thérapeutique.

167-193; 1949.

BOWEN, KOEPF, BISSELL & HALL -

Metabolic changes in coexisting Diabetes Mellitus and Addison's disease.

Endocrinology 30, 1026, Juin 1942.

BRESLAW, LASHOF & KLEIN -

Diabetes Mellitus, hyperthyroidism and Addison's disease in a patient.

Annal. Int. Med. 38, 338, 342; 1953.

BROOKFIELDS R.W. & CORBETT M.V. -

Diabetes Mellitus in association with degeneration of suprarenal glands.

Brit. MJ 1 231 232 Feb. 10, 1934.

CALDER R.H. -

Anterior pituitary insufficiency.

Bull. John Hopkins Hosp. 50, 87; 1932.

CHABANIER, HENRI, PUECH -

Presse Méd. 44, 986; 1936.

CRAMPTON, SCUDDER & DAVIS -

Carbohydrate metabolism in combination of diabetes mellitus and Addison's disease.

J. Clin. Endocrin. 9 36, 47; 1949.

CRISPELL K.R., PARSON W. -

The administration of purified Growth hormone to a female with hypo-adrenalism, hypothyroidism, Diabetes Mellitus and secondary amenorrhea, simulating panhypopituitarism.

J. Clin. Endoc. 12, 881, 89, July 1952.

CROOKE A.C. & RUSSELL D.S. -

The pituitary gland in Addison's disease.

J. Pat. et Bact. 40 255, 283 Mars 1935.

DEVITT & MURPHY -

Diabetes Mellitus complicated by Addison's disease.

Am. j. Digest Dis. 14, 164, 165; 1947.

DOETSCH R. -

Morbus Addison bei Diabetes Mellitus.

Helvet Med. Acta 15, 516, 518; 1948.

ERNBERG -

Morbus Addison och Diabetes.

Nord. Med. 36, 2465, 2467; 1947.

FELDMAN, ROBERTS, SUSSELMAN & LIPETZ -

Clinical studies with pituitary adrenocorticotropin.

Arch. Int. Med. 79, 322; 1947.

GOWEN W.M. -

Addison's disease with Diabetes Mellitus.

New-England J. Med. 207, 577, 579 - Sept. 29, 1932.

GILBERT DREYFUS, FRAD SIGUIER, M. ZARA & PRUNIER -

Sur un cas d'association de diabète sucré et de maladie d'Addison.

Bul. et mem. Soc. Méd. Hop. Paris 3 et 4, 86, 88; 1955.

GREEN, NELSON, DODDS, SMALLEY -

Bilateral adrenalectomy in malignant hypertension and diabetes.

J.A.M.A. 144, 439, 443; 1950.

GURLING K.J., RACKOW F., SMITH J.H. -

Addison's disease complicated by pregnancy and Diabetes Mellitus.

Lancet 2, 316 - 18 August 14, 1954.



HEDON & LOUBATIERES -

Les diabètes expérimentaux.

Congrès International de Thérapeutique 131, 131; 1949.

HEIM W. -

Diabetes Mellitus uns Addisonische krankheit.

Frankfurt Ztschr.Path. 54, 250, 263; 1940.

HOUSSAY, FOGLIA, SMYTH and al. -

The hypophysis and secretion of insulin.

J. Exp. Med. 75, 547; 1952.

ISRAEL & CONSTON -

Unrecognised pituitary necrosis.

J.A.M.A. 146-189; 1952.

JOHN -

Spontaneous disappearance of diabetes.

J.A.M.A. 85, 1629, 31 Nov. 1925.

JONAS W. -

Über die Beteiligung der Nebennieren in Kohlehydrats offwechsel.

Schweiz. Med. Wehnschr. 76, 686, 690; 1946.

CAUGHEY J.E. & GARROD O. -

Coma and allied disturbancess of consciousness in hypopituitarism.

B.M.J. 554, 560 - Sept. 1954.

KAISER K. -

Kombination von Morbus Addison mit Diabetes Mellitus.

Arztl. Wehnschr. 5 : 372-375; 1950.

KINSELL, LAWRENCE, BALCH & WEYAND -

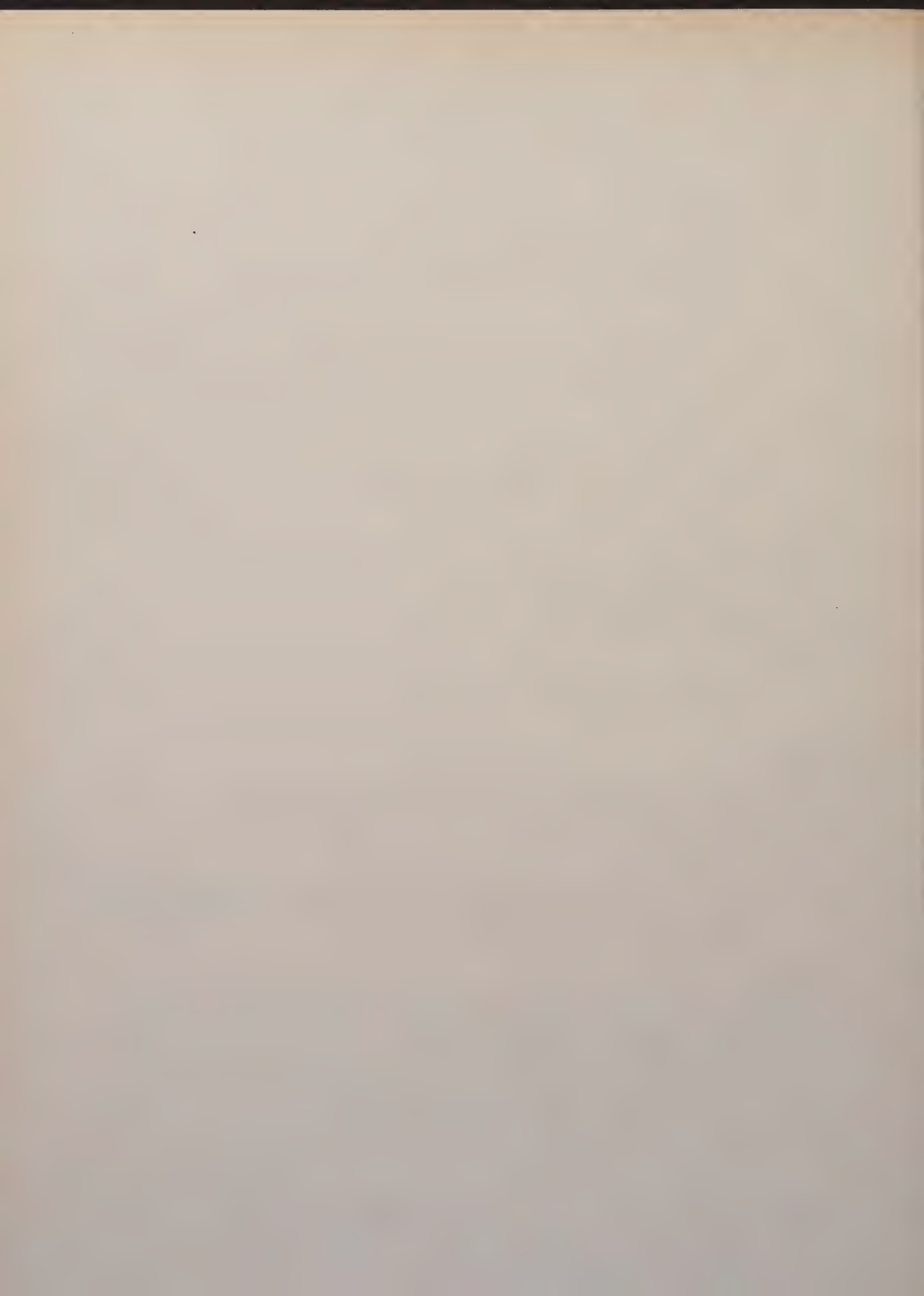
Hypophysectomy in human diabetes.

Diabetes Sept.-Oct. 1954.

KOTTE & VONDERAHE -

Coincidence of Diabetes Mellitus and hypopituitarism.

J.A.M.A. 114, 950; 1950.



KNOWLTON & KRITZLER -

The development of Diabetes Mellitus in Addison's disease.

J. Endoc. Clin. 9, 36, 47; 1949.

LEVIN M.E. -

Spontaneous remission of Diabetes Mellitus "The Houssay phenomenon in man".

Ann. Int. Med. 40, 1230-34, Jan. 1954.

LAURENCE -

Types of human diabetes.

B.M.J.I. 373; 1951.

LEVY M.S. -

Oral use of cortisone in chronic adrenal cortical insufficiency.

J.A.M.A. 149; 411-415; 1952.

LONG -

Influence of the pituitary and adrenal glands upon pancreatic diabetes.

Medicine 16, 215; 1937.

LONG, KATZIN, FRY -

Endoc. 26, 309; 1940.

LONG & LUKENS -

The effects of adrenalectomy and hypophysectomy upon experimental diabetes in the cat.

J. Exp. Med. 63 : 465; 1936.

d° 32 : 743; 1955.

Proc. Soc. Exper. Biol. 32, 326; 1934.

LONG & LUKENS -

Observation on a dog maintained for five weeks without adrenals and pancreas.

Proc. Exp. Biol. 32, 392; 1934.

LOWRIE, REDFERN & FOSTER -

Use of globin insulin in Addison's disease associated with Insulin sensitive diabetes.

J. Clin. Endoc. 8, 325-331; 1948.

LUFT, OLIVECRONA & al.-

Hypophysectomy in man. Experiences in severe Diabetes Mellitus.
J. Clin. Endoc. 12 : 439; 1952.

LYALL & INNES -

Diabetes Mellitus and the pituitary gland.
Lancet I, 318; 1935.

MARKOVITZ M. -

Coexisting Diabetes Mellitus and Addison's disease.
Report of two cases.
Metabolism 3 : 268 - 73 - May 1954.

HELEN, EASTMAN, MARTIN & M.L. WILSON -

Adrenalectomy in human Diabetes. Clinical and chemical study of bilateral total adrenalectomy in a case of advanced intercapillary glomerulo sclerosis.
Diabetes Sept.-Oct. 1954.

MARZULLO & HANDELSMANN -

Pituitary necrosis and Diabetes Mellitus.
J. Clin. Endoc. 11 : 537; 1951.

MARANON -

L'influence de l'Insuline au cour de l'insuffisance surrénalienne.
Presse Médicale 33, 1665; 1925.

Mc CULLAGH -

Two cases of Diabetes Mellitus, 1 with myxoedema, 1 with Addison's disease.
Cleveland Clin. Quart. 9, 123-124; 1942.

MENCER, MARTIN & M. H. POND -

Pituitary insufficiency associated with Diabetes Mellitus.
J. of Clin. Endoc. and Metab. 1046, 1055 - Sept. 1954.

MIROUZE J. -

Le foie diabétique. Aspects hormonaux.
Expansion Scient. Fran. 1951.

MONTGOMERY C.D. -

A case of Diabetes Mellitus associated with Tuberculosis of the adrenal glands.

J.A.M.A. 58, 847 - Mars 23, 1912.

NAGAHAMA, SHINTOKU -

Studies of the influence of adrenalectomy and hypophysectomy upon alloxan diabetes.

Acta Med. & Biologica 1, 191 - 212; 1953.

NIX N.W. -

Diabetes Mellitus associated with Addison's disease.

Canad. M.A.J. 49, 189, 191; 1943.

OGLE J.W. -

On disease of the brain as a result of Diabetes Mellitus.

St-Georges Hosp. Repl. 157, 188; 1866.

PERERA, PINES, HAMILTON & VISLOCKY -

Clinical and metabolic study of 11 dehydro 17 hydroxy corticosterone acetate in hypertension Addison's disease and Diabetes Mellitus.

Am. J. Med. 7, 56; 1949.

POULSEN J.E. -

Diabetes with Simmond's disease.

Diabetes 2, 7; 1953.

RABE M.M. -

Cirrhose hypertrophique pigmentaire d'origine diabétique.

Bull. Mem. Soc. Ana. Paris 75, 459, 472, Mai 11, 1900.

RENOLD, FORSMAN & al.-

Intravenously administered A.C.T.H.

New England J. Med. 244, 796-798; 1951.

RHIND C.G. & WILSON A. -

Diabetes Mellitus in Addison's disease.

Lancet 237, 38 - Juillet 1941.

RICHARDS -

B/M. J. 1 : 421; 1952.

ROGOFF M.J. -

Addison's disease following denervation in a case of Diabetes Mellitus.
J.A.M.A. 106 : 279 - 281 - Jan. 25, 1936.

ROWNTREE & SNELL -

A clinical study of Addison's disease (Philadelphia).
W.B. Saunders Company 1931.

RUPP J.J. DIGEORGE A.M., PASCHICIS K.E. -

Hypothyroidism and Diabetes Mellitus.
Diabetes Sept.-Oct. 1955, 45, 393 - 397.

SIMPSON S.L. -

Addison's disease and its treatment by cortical extract.
Quart. J. Med. I, 99, 133 - Jan. 1932.

SIMPSON S.L. -

Addison's disease and Diabetes Mellitus in 3 patients.
J. Clin. Endoc. 9, 403-425 - May 1949.

SIMPSON S.L. -

Addison's disease and Diabetes Mellitus.
Proc. Royal Soc. Med. 43, 358-359; 1950.

SNELLEA M. & ROWNTREE L.G. -

Clinical experience with Addison's disease.
An. Int. Med. 3, 6-28 - Jul. 1929.

SOFFER L.J. -

Diseases of the adrenal glands.
Philadelphia Lea et Febriger 124-127, 1948.

SPRAGUE, KEPLER, KEATING & POWER -

Coexisting Addison's disease and Diabetes Mellitus.
J. Clin. Invest. 26, 1198; 1947.

SPRAGUE, POWER & MASON -

Metabolic effects of synthetic compound E in 2 patients with Addison's disease and 1 with existing Addison's disease and Diabetes Mellitus.
J. Clin. Invest. 28, 512; 1949.

STANTON, JONES, WALTER & MARBLE -

Coexisting Diabetes Mellitus and Addison's disease.

A.M.A. Arch. Int. Med. 93, 911, 20; 1954.

SWINGLE, BARLON, COLLINS, FEDOR, WELCH & RAMPONA -

Potassium sérique et modifications électrocardiographiques chez les chiens surrénalectomisés, maintenus en vie par l'acétate de cortisone.

Endoc. 5; 353-361; 1952.

TALBOT, BERMAN & al.-

Excretion of 17 ketosteroides by normal and abnormal children.

Am. J. Dis. Child. 65, 364-375; 1943.

THORN & CLINTON -

Metabolic changes in a patient with Addison's disease following the onset of Diabetes Mellitus.

J. Clin. Endoc. 3, 356-344; 1943.

THORN, FORSHAM, FRAWLEY & AL -

Advances in diagnosis and treatment of adrenal insufficiency.

Am. J. Med. 10, 595, 64; 1951.

UMBER F. -

Insulinbehandlung diabetescher Addison Kranker.

Med. Klin. 24, 810 - Jan. 6, 1928.

UNVERRICHT -

Insulinesrindlich - Keit und Nebeunie.

Deuts. Med. Wohns. 52, 1298-1299 - Jul. 20, 1926.

VAN BUCHEM -

Addison's disease and Diabetes Mellitus.

Acta Medica Scand. 138, 279; 1950.

VAN DERBROECK & FERIN -

L'influence de l'insuffisance hypophysaire sur le cours du diabète pancréatique.

Ann. Endoc. 8 : 336; 1947.

WARD, PARKIN, HOWELL -

Diabetes Mellitus and Addison's disease.

Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 25, 145-149; 1950.

WEST S. -

Diabetes Mellitus associated with Addison's disease.

Tr. Path. Soc. London 41-271-273; 1890.

WILLIAMS F.W. -

Pituitary necrosis in a diabetic during pregnancy Diabetes 137; 1952.

WORTHAM & HEADSTREAM -

The effects of bilateral total adrenalectomy in diabetic with advanced vascular disease.

Diabetes 3, 367-374 - Sept.-Oct. 1954.

*

TABLE DES MATIERES

	Pages
I - AVANT-PROPOS	1
II - OBSERVATION	3
III - LES OBSERVATIONS PUBLIEES	7
IV - HYPOPITUITARISME ET DIABETE	22
V - ETUDE CLINIQUE	26
VI - DIAGNOSTIC, EVOLUTION ET PRONOSTIC	33
VII - PHYSIOPATHOLOGIE	37
VIII - THERAPEUTIQUE	39
IX - CONCLUSIONS	40
X - BIBLIOGRAPHIE	42

